

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Zentrum für Kinderheilkunde
Klinik für Allgemeine Pädiatrie mit Schwerpunkt Neuropädiatrie

**Blutentnahmen aus einem Nabelarterienkatheter bei sehr kleinen
Frühgeborenen reduzieren das zerebrale Blutvolumen und die zerebrale
Oxygenierung:
Einfluss des Blutentnahmevolumens**

In a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Jens Krug
aus Essen
2005

Dekan: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Karl-Heinz Jöckel
1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Claudia Roll
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Günnicker

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juni 2006

Meiner Familie gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	7
1.1	Entwicklung in der Neonatologie	7
1.2	Hirnblutung und periventrikuläre Leukomalazie	8
1.3	Einfluss diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen auf das zerebrale Blutvolumen und die Oxygenierung	10
1.4	Nabelarterienkatheter bei Frühgeborenen	13
1.5	Einfluss von Blutentnahmen aus einem Nabelarterienkatheter auf das zerebrale Blutvolumen und die Oxygenierung	13
1.6	Fragestellung	16
1.7	Auswahl der Methoden	17
2.	Methodik	19
2.1	Nahinfrarotspektroskopie	19
2.1.1	Physikalische Grundlagen	19
2.1.2	Absorptionseigenschaften von Hämoglobin (Hb)	21
2.1.3	NIRS-Parameter und deren physiologische Bedeutung	23
2.1.4	Validierung der NIRS	24
2.1.5	Gerätetechnische Umsetzung der NIRS	26
2.2	Vitalparameter	29
2.2.1	Monitoring der Vitalparameter	29
2.2.2	Bedeutung der Vitalparameter	30
2.3	Datenverarbeitung	31
2.4	Patientenkollektiv	33
2.5	Studienprotokoll	37
2.6	Datenauswertung und statistische Analyse	45
2.6.1	Fallzahlkalkulation	45
2.6.2	Datenbearbeitung und Analyse	45

3.	Ergebnisse	48
3.1	Auswertbarkeit der erstellten Daten	48
3.2	Einhaltung der vorgegebenen Zeiten	50
3.2.1	Zeiten bei der großen Blutentnahme	51
3.2.2	Zeiten bei der kleinen Blutentnahme	51
3.2.3	Beurteilung zur Einhaltung der Zeiten	52
3.3	NIRS Parameter	52
3.3.1	Oxygeniertes Hämoglobin (O ₂ Hb)	53
3.3.2	Desoxygeniertes Hämoglobin (HHb)	55
3.3.3	Gesamthämoglobin (tHb)	57
3.3.4	Zerebrales Blutvolumen (CBV)	59
3.3.5	Hämoglobindifferenz (HbD)	62
3.4	Vitalparameter	64
3.4.1	Mittlerer arterieller Blutdruck (RR _{mittel})	64
3.4.2	Herzfrequenz (HF)	66
3.4.3	Sauerstoffsättigung (SAT)	68
3.4.4	Sauerstoffpartialdruck (PO ₂)	69
3.4.5	Kohlendioxidpartialdruck (PCO ₂)	70
4.	Diskussion	71
4.1	Interpretation der Ergebnisse	71
4.2	Vergleich der beiden Blutentnahmevolumina	75
4.3	Klinische Relevanz der Ergebnisse	76
5.	Zusammenfassung	83
6.	Literaturverzeichnis	84
7.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	92
<u>Anhang</u>		
	Danksagung	94
	Lebenslauf	95

Abkürzungsverzeichnis

BGA	Blutgasanalyse
CBF	zerebraler Blutfluss (cerebral blood flow)
CBV	zerebrales Blutvolumen (cerebral blood volume)
DPF	differential pathlength factor
Hb	Hämoglobin
HbD	Hämoglobindifferenz (Oxygenierungsindex)
HF	Herzfrequenz
HFO	high frequency oscillation
HHb	desoxygeniertes Hämoglobin
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
NAK	Nabelarterienkatheter
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
O ₂ Hb	oxygeniertes Hämoglobin
PCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PVH	periventrikuläre Hämorrhagie
PO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
RDS	Surfactantmangelsyndrom (respiratory distress syndrom)
RR _{diast}	diastolischer arterieller Blutdruck
RR _{mittel}	mittlerer arterieller Blutdruck
RR _{syst}	systolischer arterieller Blutdruck
SAT	Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SIMV	synchronized intermittent mandatory ventilation
SSW	Schwangerschaftswoche
tc	transcutan
tHb	totales Hämoglobin (Gesamthämoglobin)

1. Einleitung

1.1 Entwicklung in der Neonatologie

Die noch junge Fachdisziplin Neonatologie hat sich die Behandlung und Betreuung von Frühgeborenen und Risikoneugeborenen zur Aufgabe gemacht. In Deutschland liegt die Frühgeburtenrate, das heißt der Anteil der Neugeborenen vor der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche an den Lebendgeborenen, in den letzten 10 - 15 Jahren konstant bei ungefähr 6 Prozent. Der Anteil an Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g wird ebenfalls relativ konstant mit 0,8 – 1,5 Prozent und für Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g mit 0,3 – 0,6 Prozent angegeben. Die Verbesserung der Prognose insbesondere der Überlebensrate von Frühgeborenen beruht vor allem auf der Einrichtung von Perinatalzentren mit einer engen Kooperation zwischen Geburtshilfe und Neonatologie sowie auf der Weiterentwicklung der Neugeborenenintensivpflege [22, 23, 58, 59, 60].

Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g spricht man von sehr kleinen Frühgeborenen (very low birthweight infants). Bei einem Geburtsgewicht unter 1000 g spricht man von extrem kleinen Frühgeborenen (extremely low birthweight infants). Auf neonatologischen Intensivstationen werden heute allerdings auch Kinder mit einem Geburtsgewicht von unter 500 g erfolgreich versorgt. Die Grenze der Überlebensfähigkeit wird für ein Gestationsalter von 22 - 23 Wochen angegeben [29, 35, 70].

Nachdem die Mortalität gesenkt werden konnte, steht zunehmend die Sorge um die Langzeitmorbidity sehr kleiner Frühgeborener im Vordergrund. So wird in einer Metaanalyse von Escobar die Inzidenz der infantilen Zerebralparese mit 7,7%, die einer Behinderung mit 25% aufgeführt [21]. Daher sind wissenschaftliche Fragestellungen von besonderem Interesse, die Auswirkungen medizinischer Maßnahmen auf den Organismus des Neugeborenen untersuchen oder Möglichkeiten überprüfen, die zur Reduktion von Langzeitmorbidity beitragen und damit die Lebensqualität der Kinder und ihrer Familien verbessern [28, 56]. Insbesondere durch Störungen der zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung mitverursachte, höhergradige

Hirnblutungen und die periventrikuläre Leukomalazie haben einen erheblichen Einfluss auf die Langzeitmorbidity. Diese Erkrankungen und hämodynamisch relevante, medizinische Maßnahmen sollen in den folgenden Abschnitten näher erläutert werden.

1.2 Hirnblutung und periventrikuläre Leukomalazie

Peri- und intraventrikuläre Hirnblutungen (PVH / IVH) und die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) sind typische zerebrale Läsionen insbesondere des sehr kleinen Frühgeborenen. Mit Verringerung des Gestationsalters stellen sie ein zunehmend bedeutendes Problem dar. Beide haben einen erheblichen Einfluss auf die Langzeitmorbidity betroffener Kinder [68, 69]. Die IVH manifestieren sich zu 90% innerhalb der ersten 72 Lebensstunden [63]. Die PVL kann man nach 4-6 Wochen eindeutig diagnostizieren, wenn sich ischämische Nekrosen in Zysten umgewandelt haben.

Die Einteilung der Hirnblutungen des Frühgeborenen in vier Schweregrade erfolgte erstmalig nach Papile [41] auf Grund von computertomographischen Untersuchungen. Eine Blutung ersten Grades ist auf die subependymale germinale Matrix beschränkt. Blutungen zweiten und dritten Grades sind Ventrikeleinbruchblutungen, die von der germinalen Matrix ausgehen und nach quantitativer Ausfüllung der Ventrikel um weniger beziehungsweise mehr als 50% unterschieden werden. Als Blutung vierten Grades beschrieb Papile eine hämorrhagische Infarzierung des Hirnparenchyms, die sich typischerweise in der periventrikulären Region auf der Seite einer Ventrikelblutung befindet. Von Volpe wurde eine Modifizierung der Klassifikation nach klinisch praktikablen, sonographischen Gesichtspunkten vorgeschlagen, bei der die periventrikuläre, parenchymatöse Blutung separat beschrieben wird [69].

Die Prognose nach einer stattgehabten Parenchymblutung ist von ihrem Schweregrad, dem Ausmaß der Parenchymläsion und der Entwicklung eines posthämorrhagischen Hydrocephalus abhängig. So sind die Mortalität und das Risiko für eine bleibende mentale oder motorische Entwicklungsstörung bei Frühgeborenen mit Blutungen I. und II. Grades verglichen mit Frühgeborenen ohne Hirnblutung nur leicht erhöht. Blutungen III. Grades haben eine

Sterblichkeit von 20%. 50% der überlebenden Kinder zeigen neurologische Auffälligkeiten, und eine progressive Ventrikeldilatation wird in 55% der Fälle beobachtet. Die schlechteste Prognose haben Frühgeborene mit einer periventrikulären hämorrhagischen Infarzierung. Die Hälfte dieser Kinder verstirbt, 80-90% der überlebenden Frühgeborenen zeigen eine deutliche motorische und / oder intellektuelle Behinderung [66, 69]. Die Sterblichkeit ist außerdem bei früher Entstehung der Blutung erhöht [38].

Die Pathogenese der Hirnblutung ist multifaktoriell. Pathologische und dopplersonographische Untersuchungen weisen darauf hin, dass die parenchymatöse Blutung als ipsilaterale, venöse hämorrhagische Infarzierung nach Obstruktion der medullären Venen durch eine Blutung in die germinale Matrix und / oder in das Ventrikelsystem entsteht [57]. Die Prädispositionsstellen für die Blutungen sind die zarten Kapillaren der germinalen Matrix, die von unreifem, extravaskulärem Mesenchym umgeben sind. Diese stark durchbluteten Gefäße haben ein großes Lumen und nur eine Endothelschicht, wodurch sich ihre Vulnerabilität gegenüber Blutdruckschwankungen und plötzlichen Volumenexpansionen erklärt. Neben Gestationsalter und Gewicht [64], einem bestehenden respiratory distress Syndrom (RDS), Azidose insbesondere in Kombination mit einer Hyperkapnie [34], Hypokapnie, Hypoxie [63], Blutgerinnungsstörungen und Thrombozytenfunktionstörungen spielen pathogenetisch Änderungen des zerebralen Blutflusses und des zerebralvenösen Druckes eine wichtige Rolle [38, 67, 69].

Die PVL ist das strukturelle Korrelat einer hypoxisch-ischämischen Läsion im Bereich der periventrikulär gelegenen weißen Substanz [69]. Das periventrikuläre Marklager ist zwischen den Endversorgungsgebieten der A. cerebri anterior sowie Ästen der A. cerebri media und der A. carotis interna gelegen. Eine Ischämie in diesem Bereich hat Substanzdefekte in Form von Nekrosen und später Zysten zur Folge. Im weiteren Verlauf kann es zu einer Hirnatrophie mit Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume kommen. Im Gegensatz zur hämorrhagischen Infarzierung ist die PVL symmetrisch und linear um die Seitenventrikel angeordnet. Sie ist sonographisch in den ersten Tagen lediglich an einer Echogenitätsvermehrung um die Seitenventrikel herum

erkennbar. Die Zysten werden erst ab dem 10. Tag identifiziert. Als Folge der PVL kommt es mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer Schädigung vor allem der kortikospinalen Bahnen mit der Folge einer spastischen Paraplegie der Beine. Es können auch Bahnen zur Sehrinde und zum Sprachzentrum geschädigt werden. Die Prognose ist vergleichbar schlecht wie die der hämorrhagischen, periventrikulären Infarzierung.

Häufig liegt eine Koinzidenz von hämorrhagischer Infarzierung und PVL vor. Dabei tritt die Ischämie wahrscheinlich sekundär nach venöser Obstruktion durch die Blutung auf. Während der PVL eine Hypotension und Minderdurchblutung der periventrikulären Grenz- und Endstromareale zu Grunde liegt, wird bei der PVH und IVH angenommen, dass die fragilen, unreifen Kapillaren der germinalen Matrix aufgrund von Störungen des zerebralen Perfusionsdruckes rupturieren, und sie damit Ausgangspunkt und Ursache größerer Blutungen sind. Die PVH und IVH wie auch die PVL können somit auf Störungen der zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung zurückgeführt werden [44].

1.3 Einfluss diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen auf das zerebrale Blutvolumen und die Oxygenierung

Da es eine kausale Therapie der Hirnblutung bislang nicht gibt, ist die Prävention einer potentiell vermeidbaren, postnatalen Hämorrhagie und damit einer zerebralen Schädigung um so wichtiger. Situationen des klinischen Alltages, die die oben genannten Störungen auslösen können, gilt es zu identifizieren und nach Möglichkeit zu vermeiden, um so den Umgang mit dem Frühgeborenen zu optimieren. Essentielle Voraussetzung ist dabei das akribisch genaue Monitoring der Vitalparameter und ihre Beobachtung gerade während äußerer Einflussnahmen auf das Kind.

So existieren bereits mehrere Studien, die sich mit den Auswirkungen von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen auf die zerebrale Hämodynamik und die Oxygenierung bei sehr kleinen Frühgeborenen befassen. Zu den wichtigsten Risikofaktoren für eine spätere Behinderung zählen nach Volpe ein fluktuierender, zerebraler Blutfluss (CBF), Hyper- und

Hypokapnie, systemische Blutdruckspitzen, Asphyxie mit Reanimation und eine beeinträchtigte Blutgerinnung [67, 69].

Von einigen Autoren wurden systemische wie zerebrale Blutdruckschwankungen mit einer maschinellen Beatmung in Verbindung gebracht und waren insbesondere dann zu beobachten, wenn das Frühgeborene nicht synchron mit der Maschine atmete [14, 40, 42]. Perlmann beschrieb einen Zusammenhang zwischen diesen möglicherweise beatmungsbedingten, systemischen Blutdruckschwankungen und dopplersonographisch sichtbaren, fluktuierenden zerebralen Blutflüssen bei beatmeten Frühgeborenen mit RDS [42]. Diese Blutdruckschwankungen gingen mit einer signifikanten Häufung intrakranieller Blutungen einher. In diesem Zusammenhang leitete Menke die Hypothese der „lost autoregulation“ des CBF ab [37]. Das bedeutet eine unregulierte Weitergabe der systemischen Blutdruckschwankungen an die zerebralen Gefäße bei unreifer zerebraler Autoregulation des Frühgeborenen. Ferner wurde von Omar eine Verminderung der Variabilität des CBF durch die Anwendung von Muskelrelaxantien und Barbituraten beschrieben [40].

Eine häufige pflegerische Maßnahme stellt die endotracheale Absaugung dar. Sie führt zu einer Zunahme des CBF. Wie von Volpe und Perlmann beschrieben, kommt es zu einem Anstieg von Blutdruck, Herzfrequenz und intrakraniell Druck mit dopplersonographisch messbarer Blutflussbeschleunigung in der A. cerebri anterior [43]. Diese Ergebnisse wurden durch Studien von Shah und Skov et al. sowie durch unsere Arbeitsgruppe ergänzt, die mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) durchgeführt wurden [49, 50, 54]. Es zeigte sich, dass eine durch endotracheales Absaugen induzierte, transiente Hypoxie zu einer zerebralen Vasodilatation führt. Da diese Effekte teilweise durch eine Präoxygenierung vor dem Absaugen vermieden werden konnten, wurde vermutet, dass der beobachtete Anstieg des zerebralen Blutvolumens (CBV) insbesondere auf eine Zunahme der zerebralen Durchblutung nach Änderungen der O₂-Konzentration zurückzuführen war.

In einer früheren Untersuchung unserer Arbeitsgruppe wurde der Effekt einer Surfactantapplikation auf die zerebrale Hämodynamik und Oxygenierung untersucht [46], wobei wir im Gegensatz zu älteren Studien zur Surfactantapplikation [19, 54, 55] keine plötzlichen Änderungen des CBV oder eine Abnahme der zerebralen Oxygenierung feststellen konnten. Diese Diskrepanz unserer Ergebnisse zu denen anderer Studien resultierte wahrscheinlich aus der unterschiedlichen Vorgehensweise bei der Applikation des Surfactants. Durch manuelle Beatmung nach der Applikation optimierten wir die Verteilung der Substanz und vermieden damit möglicherweise einen Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks (PCO_2). Im Vergleich der Surfactantapplikation mit dem endotrachealen Absaugen konnten wir eine signifikante Reduktion der zerebralen Oxygenierung nur nach dem Absaugen, nicht aber nach Surfactantgabe feststellen [46, 49].

Auch andere in der Stationsroutine häufig durchgeführte Prozeduren im Rahmen der Therapie und Pflege können zu signifikanten Änderungen der zerebralen Oxygenierung führen. Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die vermeintlich geringe Belastung einer Temperaturmessung bei Frühgeborenen ebenfalls zu einem Abfall der zerebralen Oxygenierung führte [47]. Eine mögliche Erklärung dafür könnte das Weinen des Kindes sein, welches erfahrungsgemäß durch eine Vielzahl äußerer Einflussnahmen auf das Frühgeborene ausgelöst wird. Es ist bekannt, dass es dabei zu Schwankungen des systemischen Blutdruckes, aber auch des intrathorakalen und des intrakraniellen Druckes kommen kann. Brazy und Bucher et al. untersuchten diesen Effekt des Schmerzreizes respektive des Schreiens auf die zerebrale Durchblutung mittels NIRS [7, 11]. Die oszillierenden Schwankungen des CBV und der Oxygenierung seien demnach durch zyklische Beeinträchtigungen des venösen Rückflusses bedingt.

Bevor der Einfluss von Blutentnahmen aus einem Nabelarterienkatheter (NAK) auf das zerebrale Blutvolumen und die Oxygenierung gesondert beschrieben wird, sollen im Folgenden kurz die wichtigsten Gesichtspunkte im Umgang mit Nabelarterienkathetern erläutert werden.

1.4 Nabelarterienkatheter bei Frühgeborenen

Die Anlage eines NAK ist ein Standardverfahren in der neonatalen Intensivmedizin. Sie erfolgt bei sehr kleinen Frühgeborenen mit RDS oder Blutdruckinstabilität zumeist am ersten Lebenstag oft schon im Kreißsaal. Der Katheter bietet neben der Möglichkeit einer parenteralen Ernährung und Medikamentenapplikation den Vorteil der kontinuierlichen, arteriellen Blutdruckmessung sowie der schmerzfreien Blutentnahme.

Barrington konnte aufzeigen, dass Katheter aus Polyurethan und solche mit nur einer Öffnung an der Spitze die geringsten Komplikationen verursachen, so dass nur noch diese Katheterart zur Anwendung kommt [3, 4, 5]. Ihre Handhabung variiert von Klinik zu Klinik jedoch erheblich [25]. So gibt es 2 Positionen, in die der Katheter üblicherweise vorgeschoben wird. Die hohe Position befindet sich oberhalb des Diaphragmas (Th 6-10) in der deszendierenden Aorta, die tiefe Position liegt oberhalb der Aortenbifurkation (L 3) jenseits des Abganges der Nierenarterien. Metaanalysen sprechen für die Lokalisation des NAKs in hoher Position, weil es hierbei weniger häufig zu peripheren, ischämischen Komplikationen und zu Thrombosen kommt und eine längere Gebrauchsfähigkeit des Katheters besteht.

1.5 Einfluss von Blutentnahmen aus einem Nabelarterienkatheter auf das zerebrale Blutvolumen und die Oxygenierung

Zu den Prozeduren mit nur geringer äußerer Einflussnahme auf das Frühgeborene wird auch die Blutentnahme aus einem NAK gezählt. Sie ist schmerzfrei und verursacht kein Weinen des Kindes. Gerade in den ersten Lebenstagen, in denen allerdings auch das Risiko für eine IVH als besonders hoch eingeschätzt wird, muss diese basisdiagnostische Maßnahme besonders häufig durchgeführt werden.

Während des Langzeitmonitorings zerebraler Oxygenierungsverhältnisse bei Frühgeborenen mittels NIRS fielen unserer Arbeitsgruppe über den Tag verteilte Schwankungen auf, die retrospektiv Blutentnahmen zugeordnet werden konnten. Vergleichbare Beobachtungen machte Lott et al. [36]. Sie

stellte in einer dopplersonographischen Studie fest, dass die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit, gemessen als Fläche unter der Flusskurve, während der Blutaspiration aus einem NAK signifikant abnahm. Während der Rückgabe von Blut nahm sie hingegen signifikant zu. Bei Lage des NAK in hoher Position wies sie einen mittleren Unterschied der Blutflussgeschwindigkeit zwischen Aspirationsphase und Blutrückgabe von 35% nach. Butt et al. [12] untersuchten dopplersonographisch die Auswirkungen der üblicherweise nach einer Blutentnahme aus einem NAK durchgeführten Spülung des Katheterlumens mit heparinisierter, physiologischer Kochsalzlösung. Bei einer solchen Injektion von 1 ml oder von 0,5 ml über jeweils 1 Sekunde beschrieb er einen retrograden Blutfluss über der Aorta descendens, der mit einem rapiden Blutdruckanstieg einherging. Der Blutdruckanstieg war bei Verwendung des größeren Volumens ausgeprägter. Unabhängig von den genannten Volumina konnten beide Effekte durch Gabe über einen Zeitraum von 5 Sekunden verhindert werden. In beiden Studien blieben auf Grund der angewandten Methodik Fragen bezüglich des direkten Einflusses einer Blutentnahme auf das CBV und die zerebrale Oxygenierung unbeantwortet. Auch der mögliche Effekt, den eine Blutaspiration auf das Hirngewebe hat, blieb in diesen Studien ungeklärt. Eine systematische Untersuchung dieser Phänomene war nach unserer Literaturrecherche bis dahin nicht erfolgt.

Bei Blutentnahmen im Stationsalltag werden nach Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe Blutvolumen von durchschnittlich 3,4 ml über eine mittlere Zeitspanne von 40 Sekunden entnommen [48]. Ein sehr kleines Frühgeborenes hat ein Blutvolumen von 80 bis 90 ml/kg KG. Das bedeutet, dass bei einem Blutentnahmevolumen dieser Größe einem 1000 g wiegenden Kind etwa 4 % seines Blutvolumens über die angegebene Zeitspanne entzogen werden. Zur Veranschaulichung sei als Beispiel eine Vollblutspende mit einem Spendevolumen von 450 ml und einer Entnahmezeit von 15 min erwähnt. Bei einem erwachsenen, 70 kg schweren Mann mit einem Blutvolumen von 75 ml/kg KG würden demnach 8,6 % seines Blutvolumens entnommen.

Natürlich gibt es Unterschiede vor allem in der Abnahmeart. Während bei der Vollblutspende das venös abgenommene Blutvolumen dem Körper komplett

entzogen wird, gibt man dem Frühgeborenen bei der arteriellen Blutentnahme einen Teil des entnommenen Blutes, das nicht zur Analysenauswertung gelangt, sondern nur zur Vermeidung einer Probenverunreinigung durch Infusionsrückstände im Kathetersystem dient, dem Frühgeborenen zurück. Anschließend erfolgt die Spülung des Katheters mit physiologischer Kochsalzlösung. Das Beispiel soll aber verdeutlichen, dass 2 Blutentnahmen der vorgenannten Größenordnung einem Frühgeborenen kurzfristig ungefähr den gleichen Blutvolumenanteil entziehen, wie dies durch eine Vollblutspende eines erwachsenen Mannes der Fall ist. Die Empfehlung zur Blutspendehäufigkeit beschränkt sich für männliche Blutspender auf 6 Vollblutspenden pro Jahr, während bei einem Frühgeborenen bereits in den ersten Lebenstagen mehrere Blutentnahmen klinisch indiziert sein können. Es stellt sich unausweichlich die Frage, welche akuten Effekte die technisch einfache Blutentnahme aus einem Nabelarterienkatheter, die zu einem raschen Entzug eines relativ großen Blutvolumens aus der Aorta führt (*vgl. Kapitel 1.3*), auf den unreifen Organismus eines frühgeborenen Kindes und vor allem auf das zerebrale Blutvolumen respektive die Oxygenierung des Hirngewebes hat. Dieser Frage gingen wir in unserer Arbeitsgruppe mittels NIRS während diagnostischer Blutentnahmen aus einem NAK bei 20 sehr und extrem kleinen Frühgeborenen innerhalb der ersten 2 Lebenstage nach [48]. Die Messergebnisse zeigten einen signifikanten, anhaltenden Abfall des zerebralen, oxygenierten Hämoglobins (O_2Hb) bei konstant im Ausgangsniveau liegender Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins (HHb). Entsprechend kam es zu einer signifikanten Reduktion des CBV und der Hämoglobindifferenz (HbD). Die Änderung der HbD, welche als Funktion aus CBF, Sauerstoffextraktion und relativer Verteilung des CBV angesehen wird, war über den gesamten nachfolgenden Beobachtungszeitraum nachweisbar. Aus dieser Studie zogen wir die Schlussfolgerung, dass eine Blutentnahme zu einer akuten Reduktion des zerebralen Blutvolumens und zu einem anhaltenden Abfall der Oxygenierung des Hirngewebes führt. Es resultiert eine verminderte zerebrale Sauerstoffversorgung.

Dieses Ergebnis wirft nun die Frage auf, ob sich eine Abhängigkeit der beschriebenen Veränderungen von der Aspirationsgeschwindigkeit [36, 48] nachweisen lässt, und ob sich mögliche Unterschiede durch Wahl einer adäquaten Geschwindigkeit im besten Fall verhindern lassen. Diese Fragen versuchten wir mittels einer Folgestudie zu beantworten. Änderungen des zerebralen Blutvolumens und der zerebralen Oxygenierung wurden mittels NIRS gemessen. Bei der schnelleren Blutentnahme konnte eine signifikante Reduktion der zerebralen Sauerstoffversorgung durch einen Abfall von O₂Hb, CBV und HbD bestätigt werden. Entgegen unseren Erwartungen führte auch die langsamere Blutentnahme zu einer signifikanten Reduktion der Parameter. So konnten zwar die Ergebnisse unserer eingangs erwähnten Studie bestätigt werden [48], es zeigten sich jedoch keine signifikant unterschiedlichen Effekte zwischen schneller und langsamer Entnahmegeschwindigkeit.

Nunmehr stellte sich uns die Frage, ob der zweite variable Faktor, das Blutentnahmevolumen, Einfluss auf Veränderungen des zerebralen Blutvolumens und der zerebralen Oxygenierung nehmen könnte. Die klinische Relevanz ergibt sich aus dem bereits erwähnten Ziel, Abläufe des intensivstationären Alltages so zu optimieren, dass einer möglichen IVH und PVL möglichst kein Vorschub geleistet wird.

1.6 Fragestellung

Nachdem unsere Arbeitsgruppe aufzeigen konnte, dass Blutentnahmen aus einem NAK zu einem Abfall des CBV und der zerebralen Oxygenierung bei sehr kleinen Frühgeborenen führten [48], und dieser Abfall durch eine Reduktion der Blutentnahmegeschwindigkeit nicht signifikant verhindert werden konnte, wollten wir mit der vorliegenden Arbeit folgende Fragen beantworten:

- 1) Welchen Einfluss hat das Volumen der Blutprobenentnahme aus einem NAK bei sehr kleinen Frühgeborenen auf die Reduktion des CBV und der zerebralen Oxygenierung, und lässt sich durch ein kleineres Aspirationsvolumen in diesem Zusammenhang der Effekt vermeiden oder mindern?

- 2) Sind die Veränderungen einzelnen Phasen der Blutentnahme wie der Aspiration, der Rückgabe des Mischblutes und der Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung oder der Nachlaufphase zuzuordnen?
- 3) Spiegelt sich ein Effekt in Abweichungen der Vitalparameter wie der Herzfrequenz, des arteriellen Blutdrucks, der arteriellen Sauerstoffsättigung, des Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucks von den Ausgangswerten wider?
- 4) Bestätigen sich die Ergebnisse unserer ersten Studie unter kontrollierten Bedingungen?
- 5) Lassen sich mit Beantwortung dieser Fragen Möglichkeiten einer Optimierung der Blutentnahmeprozedur über einen NAK bei sehr kleinen Frühgeborenen aufzeigen, um so Leitlinien für den Stationsalltag zu erstellen?

1.7 Auswahl der Methoden

Zur Untersuchung des Effektes einer Blutentnahme auf die zerebrale Hämodynamik und Oxygenierung wählten wir die NIRS.

Im Gegensatz zur Bestimmung des zerebralen Blutflusses mittels Xenon¹³³-Clearance-Technik besteht keine zeitliche Limitierung auf die Auswaschperiode des Tracers und keine Strahlenbelastung. Andere Methoden wie die Venenverschlussplethysmographie, Magnetresonanztomographie und Positronenemissionstomographie sind wegen inhärenter Probleme, Dauer und Kosten im klinischen Alltag nicht praktikabel. Die Dopplersonographie ist zwar einfach und kostengünstig durchführbar, ermittelt aber nur punktuelle Daten zur Blutflussgeschwindigkeit.

Die NIRS ermittelt hingegen kontinuierlich Veränderungen der Konzentration an oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Aus diesen Parametern kann die Konzentrationsänderung des Gesamthämoglobins (tHb) und Änderungen der Hämoglobindifferenz ermittelt werden. Unter Berücksichtigung des im Blut gemessenen Hämoglobinwertes kann das CBV berechnet werden.

Die bettseitige Anwendbarkeit der NIRS erfordert nur eine geringe Manipulation am Kind. Die NIRS ist ohne Belastung über mehrere Stunden durchführbar und erfüllt damit die Prinzipien des „minimal handlings“.

Nach den guten Erfahrungen unserer Arbeitsgruppe mit der NIRS führten wir diese Studie mit einem neueren Gerät der Firma Hamamatsu Photonics (NIRO-300) durch, da die Firma Johnson & Johnson Medical die Anwendung und Wartung des von uns zuvor benutzten Gerätes (Critikon® RedOx Monitor Modell 2020) nicht weiter förderte. Nähere Ausführungen und technische Details sind im Methodikteil erläutert.

2. Methodik

2.1 Nahinfrarotspektroskopie

Die Messung der Lichtabsorption von Biomolekülen zur quantitativen Bestimmung ist eine seit langem in der klinischen Chemie etablierte Methode [17]. Mit Hilfe von Licht aus einem sehr engen Wellenlängenbereich, sog. monochromatisches Licht, wird die Konzentration eines Farbstoffes in einer Lösung unter definierten Bedingungen bestimmt.

Blutspendern ist die Spektralphotometrie zur Bestimmung ihres Bluthämoglobingehaltes unmittelbar vor der Spende bekannt. Durch einen Lanzettenstich in die Fingerbeere erfolgt die Entnahme einer definierten Blutmenge zum schnellen und zuverlässigen Ausschluss einer Anämie. Eine nichtinvasive Methode zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins stellt die Pulsoxymetrie dar. Sie ist eine Kombination aus spektralphotometrischer Oxymetrie und Plethysmographie. In den vergangenen 15 Jahren hat sie sich zu einem unverzichtbaren Bestandteil des Basismonitorings in der Anästhesie, Notfall- und Intensivmedizin entwickelt.

2.1.1 Physikalische Grundlagen

Zum ersten Mal beschrieb Frans Jöbsis van der Vliet 1977 in seinen grundlegenden Arbeiten [30, 31] die Spektroskopie mit nahinfrarotem Licht.

Er zeigte, dass im Infrarotbereich (Wellenlänge ? 700 - 1000 nm) speziell das Myokard- und Hirngewebe für Licht relativ durchlässig ist. Da Streuung und Absorption im Infrarotbereich gering sind, kann das Gewebe hiermit bis zu 8-9 cm durchleuchtet werden. Wie die Spektralphotometrie beruht die Nahinfrarotspektroskopie auf dem Lambert-Beer-Gesetz. *Abbildung 1* zeigt dessen Definition für den Durchtritt von Licht durch nichtstreuende Medien.

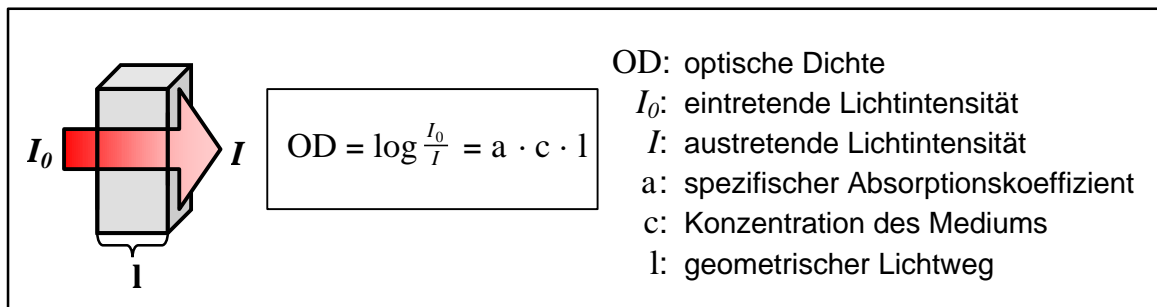


Abb. 1: Lambert-Beer-Gesetz

Das Gesetz beschreibt die optische Dichte (OD) als exponentielles Verhältnis der in ein Medium eintretenden Lichtintensität (I_0) zur austretenden Lichtintensität (I), das dem Produkt aus dem spezifischen Absorptionskoeffizienten (α) des lichtabsorbierenden Stoffes im Medium, der Konzentration (c) dieses Stoffes und dem Lichtweg (l) entspricht. Bei dem Absorptionskoeffizienten handelt es sich um eine Konstante, die durch die Absorptionseigenschaften einer Substanz in Abhängigkeit der Wellenlänge definiert wird. Da das Lambert-Beer-Gesetz nur für nichtstreuende Medien gilt, muss die Gleichung bei der Anwendung der Nahinfrarotspektroskopie bei heterogenem Gewebe modifiziert werden.

Im Gewebe ist der Weg, den das Photon zurücklegen muss, nicht gleich dem geometrischen Weg (l). Es wird gestreut, der zu durchlaufende Weg wird länger, und man spricht daher vom optischen Lichtweg (optical pathlength). Dieser optische Lichtweg berechnet sich aus dem geometrischen Lichtweg l und einem Koeffizienten DPF (differential pathlength factor), der dieser Streuung Rechnung trägt. Da es des Weiteren beim Durchtritt durch das Gewebe zu einem gewissen Photonenverlust kommt, muss korrekterweise ein zusätzlicher Faktor (G) eingeführt werden, um diesen Lichtverlust zu berücksichtigen. So ergibt sich folgende Modifizierung des Lambert-Beer-Gesetzes:

$$OD = a \cdot c \cdot l \cdot DPF + G$$

Auf der Grundlage dieser Gleichung können im Gewebe Konzentrationsänderungen der Chromophore mit bekanntem Absorptions-

koeffizienten über die Änderung der optischen Dichte bestimmt werden. Das dabei verwendete monochromatische Licht durchstrahlt das Gewebe und wird auf dem Weg von den statistisch verteilten Chromophormolekülen absorbiert. Die optische Dichte als Maß der Absorption ist nach obiger Gleichung bei festgelegter Wegstrecke zur Konzentration der absorbierenden Verbindung direkt proportional.

Voraussetzung für die Bestimmung der Konzentration ist lediglich die Kenntnis des Absorptionskoeffizienten. Dieser ist abhängig von der Art der absorbierenden Verbindung, welche in diesem Fall das oxygenierte und desoxygenierte Hämoglobin ist, sowie der Wellenlänge des verwendeten Lichtes. Die wichtigsten lichtabsorbierenden Chromophore des menschlichen Gehirns sind das O₂Hb, das HHb und die Cytochromoxidase. Die Bestimmung erfolgt unkompliziert in vitro für diese Wellenlängen und ist bereits tierexperimentell in vivo überprüft worden [71].

2.1.2 Absorptionseigenschaften von Hämoglobin (Hb)

Das in den Erythrozyten enthaltene Chromoprotein Hämoglobin ist im oxygenierten und desoxygenierten Zustand vorhanden und unterscheidet sich im Absorptionsverhalten. Werden die Absorptionsmaxima bei verschiedenen Wellenlängen graphisch dargestellt, zeigen sich für die beiden Oxygenierungszustände des Hämoglobins die in *Abbildung 2* dargestellten, unterschiedlichen und nach Wray [71] modifizierten Absorptionsspektren. Im unteren Bereich des nahinfraroten Lichtspektrums absorbiert desoxygeniertes stärker als oxygeniertes Hämoglobin, bei 810 nm ist die Absorption bei beiden gleich stark, und bei Wellenlängen größer 810 nm absorbiert das oxygenierte stärker als das desoxygenierte Hämoglobin.

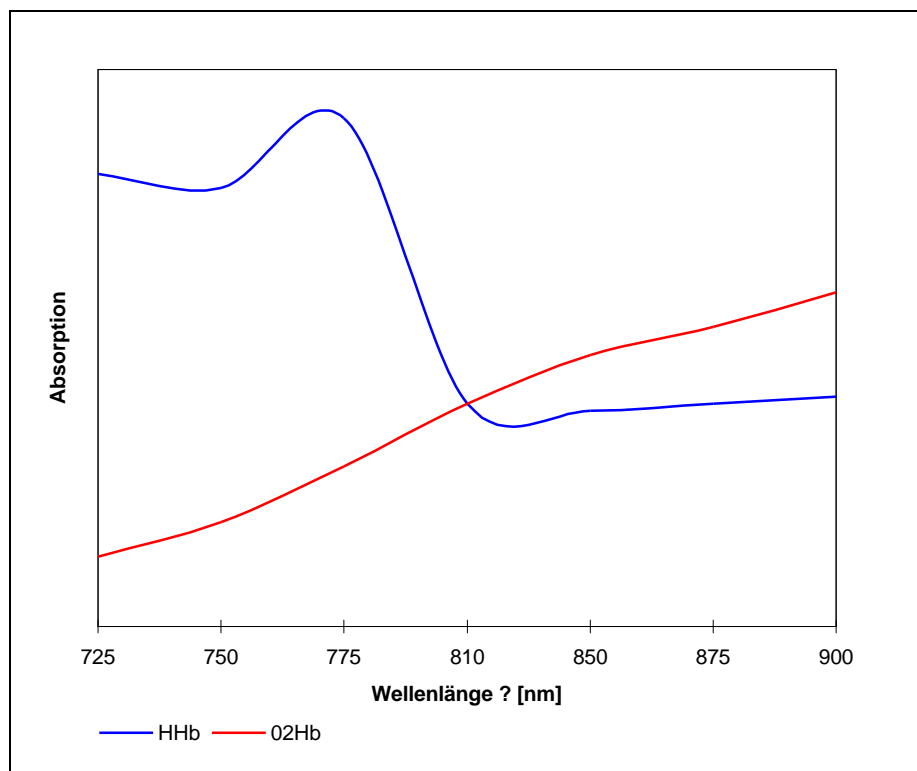


Abb. 2: Absorptionsspektren von Hämoglobin modifiziert nach Wray [71]

Daher ist bei Wahl der geeigneten Wellenlänge die Differenzierung der beiden Zustände und damit die Bestimmung der Konzentrationsänderung sowohl des oxygenierten als auch des desoxygenierten Hämoglobins anhand folgender Gleichung möglich:

$$\Delta c = \frac{\Delta OD}{a \cdot l \cdot DPF}$$

Die Änderung der optischen Dichte für die spezifische Wellenlänge wird spektralphotometrisch erfasst und der Absorptionskoeffizient des jeweiligen Hämoglobinzustandes experimentell ermittelt. Der Faktor G kann bei der Berechnung vernachlässigt werden, da er zwar an jeder Stelle des Kopfes und auch individuell verschieden ist, aber während einer Messung an einem Ort als relativ konstanter Wert angesehen wird. Problematischer ist die Bestimmung des für die Quantifizierung der Messergebnisse notwendige DPF. Mehrere Studien haben sich bereits mit der Bestimmung des DPF in unterschiedlichen

Gewebetypen befasst [13, 16, 18, 73]. Bei allen Untersuchungen wurde unter Verwendung unterschiedlicher Methoden für neonatales, zerebrales Gewebe ein DPF zwischen 3,85 und 4,67 berechnet. Die Relevanz dieser Varianz ist dabei vernachlässigbar gering.

2.1.3 NIRS-Parameter und deren physiologische Bedeutung

Bei den durch NIRS bestimmten Messparametern unterscheidet man zwischen direkt gemessenen, errechneten und abgeleiteten Parametern.

Vom Gerät direkt gemessen werden Änderungen der Konzentration des oxygenierten Hämoglobins (ΔO_2Hb) und des desoxygenierten Hämoglobins (ΔHHb). Es handelt sich hierbei nicht um absolute Werte, sondern um Konzentrationsänderungen von einem nicht bestimmbar Ausgangsniveau. Die Einheiten werden als Änderung der Molarität im Mikrobereich [$\Delta \mu\text{mol/l}$] angegeben. Das Hämoglobin als wesentlicher Bestandteil des Erythrozyten transportiert nicht nur Sauerstoffmoleküle im Blut, sondern erfüllt auch eine wichtige Aufgabe in der Erhaltung eines ausgeglichenen Säure-Base-Haushaltes. Die Sauerstoffbindung erfolgt nach der Sauerstoffbindungskurve in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck (PO_2), der Körpertemperatur und des pH-Wertes. Bei der Bindung kommt es zu einer Strukturumwandlung des Proteins, worin das unterschiedliche Absorptionsverhalten begründet liegt [33]. Die gemessenen Veränderungen der Konzentration des O_2Hb und des HHb spiegeln die regionale Durchblutung, das Sauerstoffangebot und die Sauerstoffausschöpfung des Gewebes wider.

Beide Parameter bilden die Grundlage zur Errechnung der Änderung des Gesamthämoglobins (ΔtHb) und des Oxygenierungsindex (ΔHbD). Wiederum ableiten lässt sich das zerebrale Blutvolumen.

Zerebrales Blutvolumen (CBV)

Die Summe aus ΔO_2Hb und ΔHHb entspricht dem Gesamthämoglobin respektive seiner Konzentrationsänderung (ΔtHb). Lammertsma et al. [32] zeigte, dass bei Kenntnis des ΔtHb und des Hämoglobingehaltes eines großen

Blutgefäßes Änderungen des CBV durch folgende Formel berechnet werden können:

$$\Delta CBV = (0,89 \times \Delta tHb / H) \text{ ml} / 100 \text{ g Hirngewebe}$$

H entspricht hier der Hämoglobinkonzentration des Blutes in g/dl in einem großen Gefäß vorausgesetzt, dass sie über den Zeitraum der Messung konstant bleibt. In den Faktor 0,89 geht das spezifische Gewicht des Hirngewebes (1050 g/l) sowie das Verhältnis zwischen Hämoglobinkonzentration in einem großen Blutgefäß und einem Gewebe ein. Wyatt et al. [72, 20] bestätigte diesen Zusammenhang zwischen ΔtHb und ΔCBV .

Zerebraler Oxygenierungsindex (HbD)

Die Differenz aus ΔO_2Hb und ΔHHb führt zur sogenannten Hämoglobindifferenz (ΔHbD), die zur Beschreibung der zerebralen Oxygenierung, oder genauer deren Veränderung, herangezogen werden kann. Auch als zerebraler Oxygenierungsindex bezeichnet, entspricht sie in gewissen Grenzen Änderungen der Sauerstoffsättigung im zerebralen Gewebe von einer gedachten Grundlinie [9] und spiegelt Änderungen des zerebralen Blutflusses mit höherer Sensitivität wider als das tHb , was Tsuji et al. an neugeborenen Ferkeln nachweisen konnte [61].

Der Übersicht wegen wird im weiteren Verlauf auf das Δ -Symbol verzichtet. Wie oben ausgeführt gilt grundsätzlich, dass es sich bei den durch die NIRS ermittelten Parameter nicht um absolute Konzentrationen, sondern um Konzentrationsänderungen handelt.

2.1.4 Validierung der NIRS

Die Validierung der durch NIRS bestimmten Parameter gegenüber Standardmethoden erfolgte an Tiermodellen und wird im Folgenden für das absolute zerebrale Blutvolumen, die Veränderung des zerebralen Blutvolumens und die zerebrale Oxygenierung gezeigt.

Die Validität der NIRS-Daten bezüglich der zerebralen Oxygenierung und des zerebralen Blutvolumens untersuchten Brun et al. [9]. Dabei wurden 11 neugeborene Ferkel in normoventiliertem, hyokapnischem und hyperoxämischen Zustand beobachtet. Die Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung und der Sauerstoffsättigung im Sinus sagittalis superior diente als Referenzwert der zerebralen Oxygenierung. Zur Bestimmung des CBV wurden einerseits ^{99m}Tc-markierte Erythrozyten verwendet. Andererseits erfolgte die Bestimmung des CBV über NIRS sowohl mittels Konzentrationsänderung des O₂Hb als auch mittels der Indozyaninrötmethode. Die Änderung des CBV wurde über Änderungen des tHb kalkuliert. Im Ergebnis korrelierten die Messungen der zerebralen Oxygenierung gut mit den Messungen der arteriellen und venösen Sauerstoffsättigung in den zerebralen Gefäßen. Die NIRS-Methode erfasst dabei venöses und arterielles Blut in einem Verhältnis von 2:1, wie mit einer multiplen linearen Regressionsanalyse gezeigt werden konnte. Dagegen zeigte sich keine zuverlässige Korrelation der Messungen des CBV mittels NIRS mit den Messungen mittels der radioaktiv markierten Erythrozyten.

Ergebnisse der Untersuchungsgruppe von Barfield et al. weisen diese Korrelation hingegen auf [1]. Verglichen wurde die Bestimmung des CBV durch die NIRS-Methode mit der Bestimmung durch ¹²⁵J-markiertes Serumalbumin und ⁵¹Cr-markierte Erythrozyten. Es wurden 18 unreife, fetale Lämmer untersucht. Das totale zerebrale Blutvolumen betrug sowohl bei den Messungen mittels NIRS wie auch mittels der radioaktiv markierten Substanzen $2,5 \pm 0,2$ ml/100 g Gewebe. Die Konzentration der mit radioaktiv markierten Substanzen ermittelten Volumina (Plasma, Erythrozyten und Vollblut) variierte dabei erheblich innerhalb verschiedener Areale des Hirngewebes. Im Plexus choroideus war das Volumen von Vollblut mit $16,2 \pm 2,1$ ml/100 g Gewebe am größten, in der weißen Hirnsubstanz mit $0,7 \pm 0,1$ ml/100g Gewebe am geringsten. Die Hierarchie der Hirngewebe bezüglich des CBV stellte sich wie folgt dar: Plexus choroideus > Zerebellum > Cortex > Hirnstamm = Mittelhirn > weiße Substanz. Diese Daten zeigen eine hohe Übereinstimmung der Messung des CBV durch NIRS mit den Ergebnissen der Standardmethoden. Die lokale

Verteilung von Plasma- und Erythrozytenvolumen entsprach der des Vollblutes. Der Gehalt an Erythrozyten in der weißen Substanz ist gering. Folglich trägt sie nur gering zum globalen, mittels NIRS gemessenen Blutvolumen bei. Das bei Neugeborenen durch NIRS ermittelte CBV mit einem Wert von $2,2 \pm 0,4$ ml/100g kommt dabei dem in dieser Untersuchung durch die NIRS-Methode bestimmten CBV fetaler Lämmer sehr nahe.

Goddard-Finegold, Bucher und Skov et al. verglichen den CBF, gemessen mit Hilfe der NIRS und der $^{133}\text{Xenon}$ -Clearance Methode [10, 27, 54]. Auch hier zeigte sich eine gute Übereinstimmung der Methoden im Tierversuch an Ferkeln mit Messungen bei Früh- und Neugeborenen.

2.1.5 Gerätetechnische Umsetzung der NIRS

Bei dem von uns verwendeten Gerät handelt es sich um den NIRO Monitor NIRO-300 der Firma Hamamatsu (Hamamatsu Photonics, Herrsching, Deutschland). Man unterscheidet zwei wichtige Geräteabschnitte: die Anzeigeneinheit (*Abbildung 3*) sowie die Messungseinheit mit den Sondenkabeln für Laser und Detektor (*Abbildung 4*).

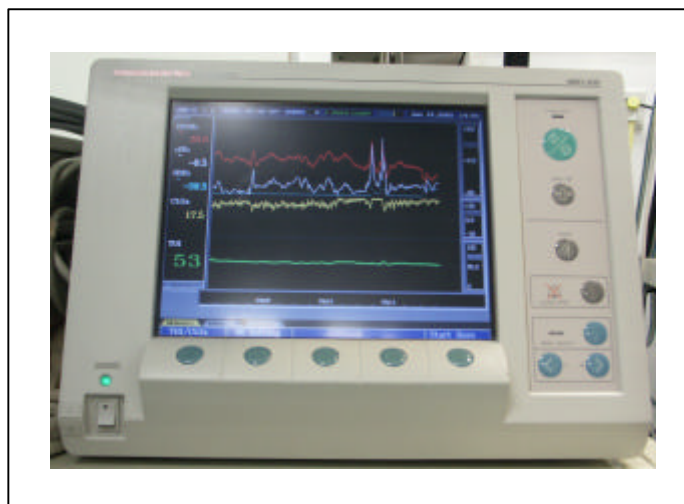


Abb. 3: Anzeigeneinheit mit Display und Tastatur



Abb. 4: Messungseinheit mit Vorder- und Rückseite

Die Messungseinheit beinhaltet einen Laser der Klasse I (IEC-825), dem internationalen Laserstandard entsprechend. Aufgrund der geringen Strahlungsintensität des Lichtes garantiert der Hersteller eine gefahrlose Anwendung auch bei frühgeborenen Kindern mit unreifen Hirnstrukturen unabhängig von der Messungsdauer. Der Laser besteht aus vier Laserdioden und generiert gepulstes, nahinfrarotes Licht der Wellenlängen 775, 810, 850 und 910 nm bei einer Spektralbreite von 5 nm. Die Laserpulsdauer beträgt 100 ns, die Laserpulsfrequenz 2 kHz. Zum Patienten gelangt das ausgehende Licht über ein Glasfaserkabel zur Emissionssonde (Emitter), dessen Ende zusammen mit der Detektionssonde (Sensor) in einem Sondenhalter platziert wird (*Abbildung 5*). Sowohl die Ummantelung der Sondenkabel als auch der Sondenhalter selber bestehen aus hypoallergenem Polyurethan.

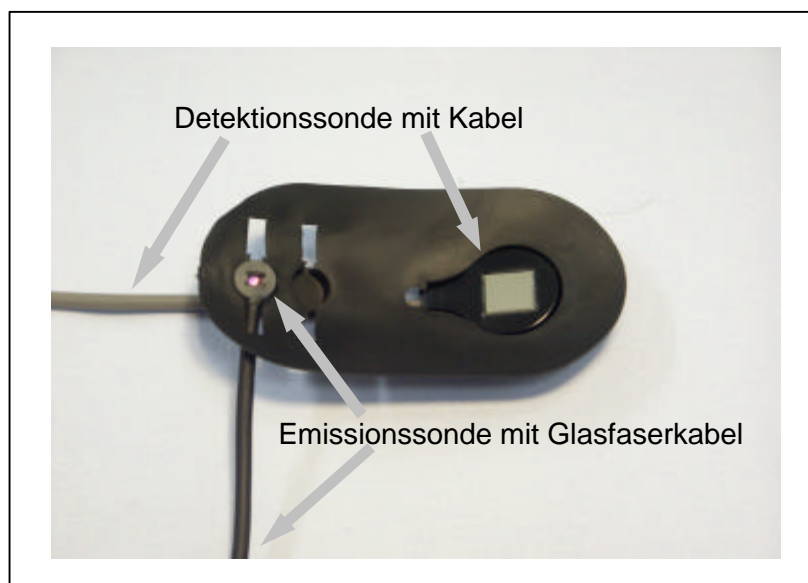


Abb. 5: Sondenhalter mit Sonden

Der Abstand kann dabei wahlweise zwischen 4 oder 5 cm betragen und ist bei der Eingabe des „pathlength factors“ am Gerät zu berücksichtigen. Die Erfassung von tiefer gelegenen Hirngewebe wird gewährleistet durch einen großen Abstand zwischen der Lichtemission und der Lichtdetektion. Wir wählten daher bei allen Messungen einen Abstand von 5 cm und einen DPF von 4,4 mit einem daraus resultierenden optischen Lichtweg von 22 cm. Das emittierte Licht gelangt nach der Passage des Hirngewebes zur Detektionssonde. Hier wird es von drei Photodioden detektiert, in elektronische Impulse konvertiert und in der Messungseinheit verstärkt. In der Zentralen Recheneinheit der Anzeigeneinheit erfolgt wie oben beschrieben die Auswertung nach dem modifizierten Lambert-Beer-Gesetz sowie die optische Darstellung in einem Display. Auf diese Weise werden in einem halbsekündlichen Intervall $\Delta\text{O}_2\text{Hb}$ und ΔHHb gemessen und in einem Graphen als Konzentrationsänderung in $\Delta\mu\text{mol/l}$ gegen die Zeit aufgetragen. Zeitgleich wird das errechnete ΔtHb dargestellt.

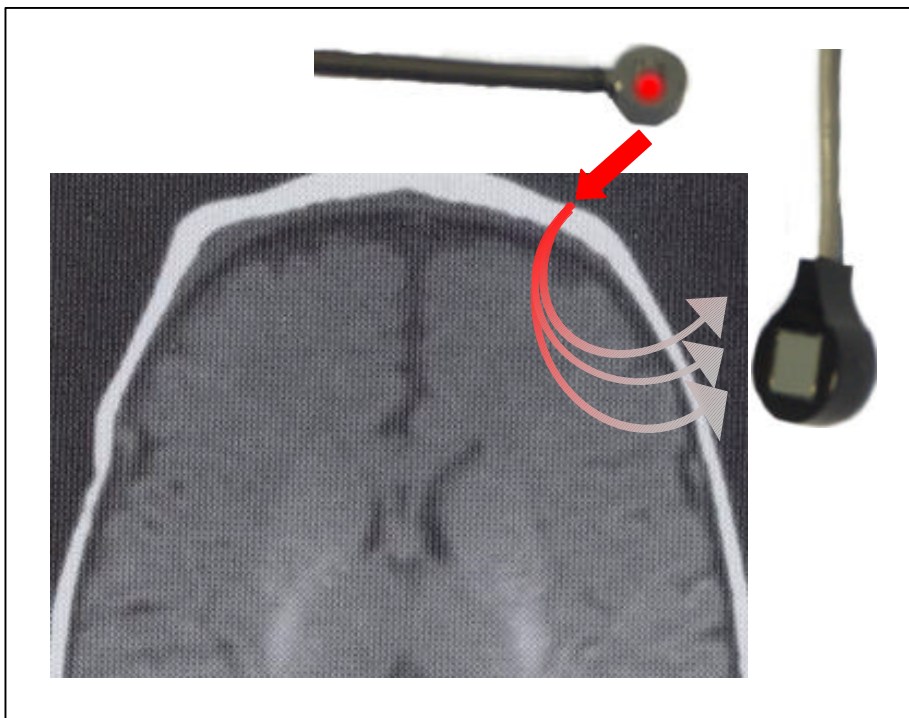


Abb.

6: Schematische Darstellung des schalenförmigen Lichtweges

Abbildung 6 stellt schematisch den Weg des Lichtes durch die entsprechenden Strukturen dar. Es durchdringt die Haut, die bei frühgeborenen Kindern äußerst dünnen Deckknochen des Schädels, die Hirnhäute, den äußeren Liquorraum und das Hirngewebe. Der Weg der Photonen von der Emissionssonde zur Detektionssonde beschreibt innerhalb des Hirngewebes einen in etwa schalenförmigen Verlauf. Die Frage nach der tatsächlichen Eindringtiefe des Lichtes in das Hirngewebe versuchte die Arbeitsgruppe um Villringer [65] zu beantworten. Untersucht wurde der zerebrale Blutfluss von erwachsenen Probanden bei simultaner Messung mit der NIRS und der Positronenemissionstomographie. Bei einem Emitter-Detektor-Abstand von 4 cm ließen sich die mit NIRS gewonnenen Daten eng mit dem zerebralen Blutfluss in einer Gewebetiefe von 1 cm ab Gehirnoberfläche korrelieren. Demnach kann bei einer detektorfernen Position des Emitters von 5 cm, wie sie von uns verwendet wurde, beim Frühgeborenen sicher von einer Erfassung zerebralen Gewebes ausgegangen werden.

2.2 Vitalparameter

2.2.1 Monitoring der Vitalparameter

Über einen Vitalparameter-Monitor HP M1166A Model 66S (Hewlett-Packard GmbH, Böblingen, Deutschland) wurden zeitgleich folgende Vitalparameter überwacht:

- systolischer, invasiver Blutdruck (RR_{syst}) (über NAK gemessen)
- diastolischer, invasiver Blutdruck (RR_{diast}) (über NAK gemessen)
- mittlerer, invasiver Blutdruck (RR_{mittel}) (über NAK gemessen)
- Herzfrequenz (HF)
- arterielle Sauerstoffsättigung (SAT) (pulsoxymetrisch gemessen)
- Sauerstoffpartialdruck ($tcPO_2$) (transcutan gemessen)
- Kohlendioxidpartialdruck ($tcPCO_2$) (transcutan gemessen)

Die Erfassung sämtlicher Messdaten erfolgte im Sekundentakt und über die Länge des gesamten Zeitraumes der Messung. Aufgrund der Dekonnektion des Nabelarterienkathetersystems bei der Blutentnahme erfolgte gleichfalls die Unterbrechung zum Druckabnehmer, so dass der invasive Blutdruck während der Blutentnahme selbst nicht aufgezeichnet werden konnte.

Die transcutan gemessenen Werte für $tcPO_2$ und $tcPCO_2$ wurden über eine Transcutansonde des Gerätetyps MicroGas 7650 (Kontron, Neufahrn, Deutschland) registriert und über ein View-Link-Modul in den Monitor eingelesen.

2.2.2 Bedeutung der Vitalparameter

Die von uns aufgezeichneten Vitalparameter registrieren neben zusätzlichen Informationen über die Hämodynamik während der Blutentnahme auch Informationen über untersuchungsunabhängige, physiologische und pathologische Vorgänge, die das Messergebnis möglicherweise beeinflussen. Brazy [8] stellte Faktoren zusammen, die Änderungen der mittels NIRS bestimmten Parameter bewirken, die im Folgenden zusammengefasst dargestellt werden:

Anstieg des HHb:

- Abfall der Sauerstoffsättigung
- Obstruktion des venösen Rückflusses
- Zunahme des Zuflusses sauerstoffarmen Blutes
- Konzentrationsanstieg des desoxygenierten Hämoglobins

Anstieg des O_2Hb :

- Zunahme der Sauerstoffsättigung
- Zunahme des CBF
- Erhöhte Konzentration des oxygenierten Hämoglobins

Anstieg des tHb:

- Zunahme des CBF
- Obstruktion des venösen Rückflusses
- Erhöhte Konzentration des Gesamthämoglobins

So kommt es beispielsweise im Rahmen einer Bradykardie, wie sie bei Frühgeborenen typischerweise durch auftretende Apnoen verursacht werden kann, zu einem Abfall des CBF. Dieser geht wiederum mit einer Reduktion der Sauerstoffsättigung einher. Ein Anstieg des PCO_2 führt hingegen zu einer Zunahme des CBF.

2.3 Datenverarbeitung

Die Ausgänge des NIRO Monitors NIRO-300 und des Vitalparametermonitors HP M1166A Model 66S wurden analog mit der 16-Kanal Schnittstelle PowerLab[®]16/SP (ADInstruments Ptg Ltd, Castle Hill, Australia) verbunden. So war es möglich, sämtliche Daten zeitgleich und kontinuierlich aufzuzeichnen. Dafür wurde die Anwendungssoftware Chart Version 3.5/s von MacLab[®] auf einem Macintosh PowerBook G3 von Apple (Apple-Computer, California, USA) installiert. Hier wurden die akquirierten Daten gespeichert und für den anschließenden Export bereitgestellt.

Auf dem Computer wurden die Daten während der Messung durch manuell hinzugefügte Signale ergänzt. So wurde der Beginn und das Ende jeder Blutentnahmephase durch zuvor festgelegte Zeichen sowohl in der Zeitachse der graphischen Darstellung, als auch in den aufgezeichneten Messdaten im Moment des Ereignisses markiert. Nach Abschluss der Datenaufzeichnung wurde die entstandene Datei zur späteren Bearbeitung und zum Export der Daten unter einem verschlüsselten Namen gespeichert.

Zur weiteren Bearbeitung wurden die Daten in das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel[®] importiert. Mit dieser Software erstellten wir zu jeder Datei zwei auf je eine Seite komprimierte Graphen. Der eine diente zur übersichtlichen Darstellung sämtlicher aufgezeichneter Parameter im gesamten zeitlichen Verlauf. Auf dem anderen wurden selektiv die NIRS-Parameter in einem Zeitfenster um die Blutentnahme aufgetragen. Des Weiteren nutzten wir Microsoft Excel[®] um die Mittelwerte, die Mediane und die Minimal- und Maximalwerte der interessierenden Zeitabschnitte, zum Transfer in das

Statistikprogramm StatView® Version 4.01 für Macintosh, zu errechnen (siehe Kapitel 2.6).

Eine Übersicht über den Datenfluss in Bezug auf unseren Messaufbau ist in Abbildung 7 dargestellt.

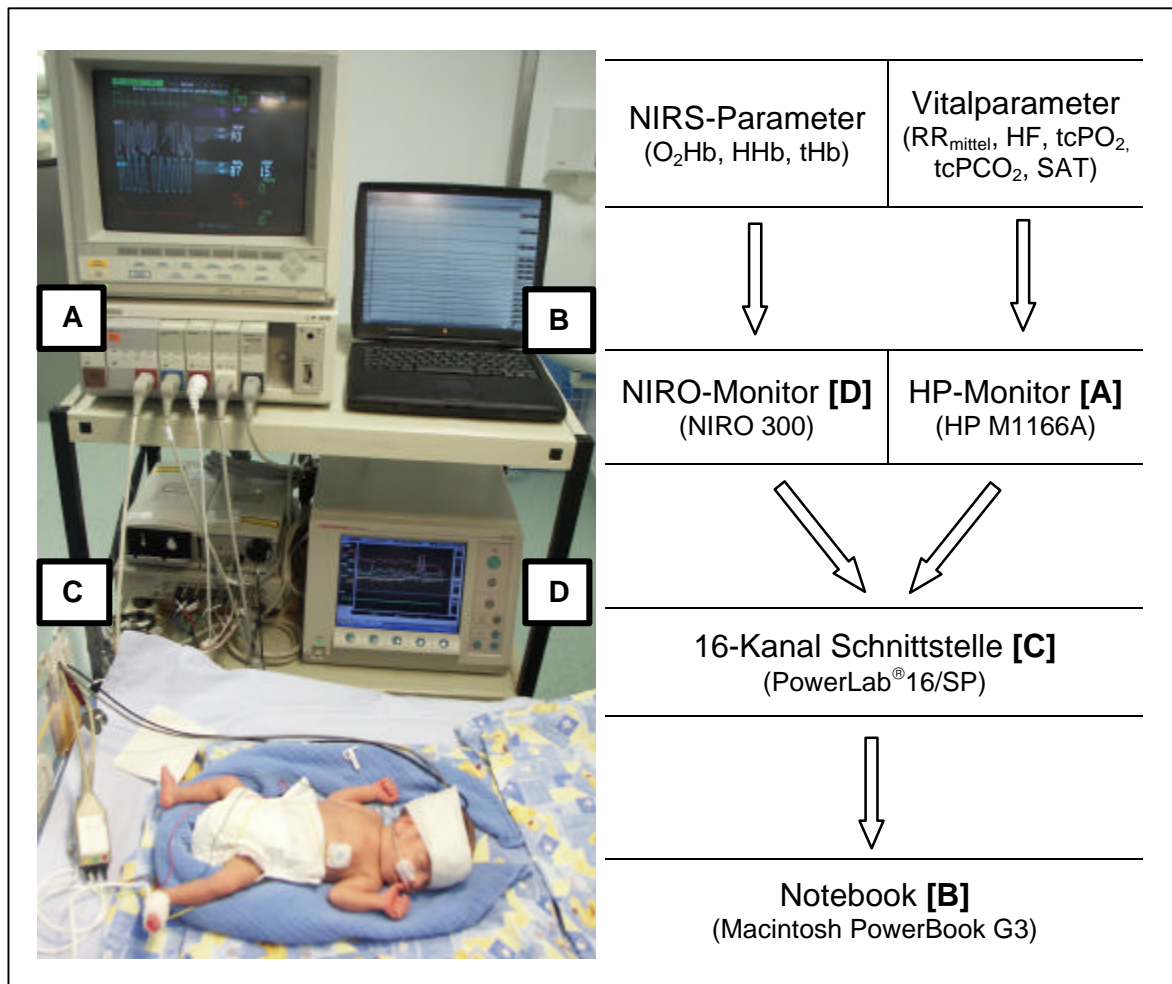


Abb. 7: Messaufbau und schematische Darstellung des Datenflusses (Der Übersicht wegen wurde das Frühgeborene kurzzeitig vor Verlegung auf die Normalstation auf der Wärmeeinheit und nicht wie üblich im Inkubator gelagert.)

2.4 Patientenkollektiv

Sämtliche Messungen unserer Studie wurden auf der neonatologischen Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Duisburg-Essen durchgeführt. Analog zu unserer ersten Studie sollten alle Kinder, die innerhalb einer Zeitperiode mit einem Geburtsgewicht bis einschließlich 1500 g geboren wurden, eingeschlossen werden, und sie sollten nicht älter als 72 Stunden sein. Die Anlage des NAK sowie die Blutentnahmen erfolgten ausschließlich aus klinischer Indikation. Ausschlusskriterien waren ein akut bedrohlicher Vitalzustand oder eine zum Zeitpunkt der anstehenden Messung bekannte, angeborene Fehlbildung oder chromosomale Aberration des Kindes.

In der Zeit von August 1999 bis August 2001 nahmen wir insgesamt 48 Patienten mit einem medianen Gestationsalter von 27 Schwangerschaftswochen (SSW) (minimal 23 SSW, maximal 34 SSW) und einem medianen Geburtsgewicht von 965 g (minimal 480 g, maximal 1490 g) in die Studie auf. Von den 48 Kindern waren 23 weiblichen und 25 männlichen Geschlechts.

Bei 44 der 48 Kindern konnten wir Messungen während einer sogenannten „großen Blutentnahme“ mit einem Analysenblutvolumen von 1,7 ml und bei 41 Kindern eine sogenannte „kleine Blutentnahme“ mit einem Analysenblutvolumen von 0,2 ml durchführen. Eine NIRS-Überwachung beider Blutentnahmen beim gleichen Patienten war bei 40 der 48 Frühgeborenen möglich.

Zum Zeitpunkt der früheren Messung, welche im Folgenden als erste Messung bezeichnet wird, betrug das mediane Lebensalter 21,1 Stunden (minimal 6 Stunden, maximal 48,4 Stunden) und zum Zeitpunkt der späteren, zweiten Messung 33,5 Stunden (minimal 17 Stunden, maximal 61,5 Stunden), so dass sich ein durchschnittlicher Abstand von 12,3 Stunden zwischen beiden Messungen ergab. Das mediane Lebensalter der Patienten während einer „großen Blutentnahme“ betrug 24,8 Stunden und während einer „kleinen Blutentnahme“ 25,9 Stunden.

44 der 48 Frühgeborene wurden per Schnittentbindung und 4 vaginal entbunden. 14 Kinder entstammten Mehrlingsschwangerschaften. Die Indikationen zur vorzeitigen Entbindung waren bei 19 Müttern beziehungsweise Kindern ein vorzeitiger Blasensprung mit Verdacht auf Amnioninfektionssyndrom, bei 14 vorzeitige, nicht hemmbare Wehen, bei 13 ein pathologisches Cardiotokogramm oder eine pathologische Dopplersonographie, bei 2 eine Wachstumsretardierung, bei 5 eine Gestose respektive ein HELLP-Syndrom. Dabei fand sich teilweise eine Kombination mehrerer Faktoren. Bei 40 Kindern wurde die Mutter vor der Entbindung mit Betamethason zur Lungenreifeinduktion des Fetus behandelt.

44 Frühgeborene wurden im Rahmen der Erstversorgung im Kreißsaal intubiert, 22 dort bereits mit Surfactant behandelt. Bei 32 Patienten wurde der NAK während der Erstversorgung gelegt, bei den übrigen im Laufe der ersten Lebensstunden auf der Station. Bei allen Kindern lag der NAK in hoher Position zwischen Th 6 und Th 10.

Bei allen im Kreißsaal nicht intubationspflichtigen Frühgeborenen wurde sekundär eine Intubation und Beatmung notwendig. Insgesamt war bei 2 der untersuchten Frühgeborenen zum Zeitpunkt der 1. Messung und der 2. Messung keine Beatmung mehr notwendig. Es wurden 2 Messungen unter Beatmung im HFO-Modus (high frequency oscillation), die übrigen unter Beatmung im SIMV-Modus (synchronized intermittend mandatory ventilation) durchgeführt.

Von den 48 in die Studie eingeschlossenen Frühgeborenen konnte bei 45 die 1. Messung aufgezeichnet und verwertet werden. Von diesen wurden 12 mit Katecholaminen aufgrund einer arteriellen Hypotonie und 34 mit Phenobarbital zur Sedierung behandelt. Die 2. Messung konnte bei 40 Kindern vorgenommen werden, wobei noch 8 katecholaminpflichtig und 25 sediert waren.

Patientenstammdaten sowie Daten zum Alter, zum Beatmungsmodus und zur Medikation des Patientenkollektivs während der Messungen sind in *Tabelle 1* dargestellt.

Legende zur folgenden *Tabelle 1*:

w + d: *Schwangerschaftswoche plus Tage*

kM: *keine Messung*

Tabelle 1: Patientenstammdaten und Informationen zur Messung

Patient				1. Messung					2. Messung				
Patienten- Nr.	Geschlecht	Geburtsgewicht [g]	Gestationsalter [w + d]	Blutvolumen [ml]	Alter bei Messung [h]	Ventilationsmodus	Katecholamine (zur Zeit der Messung)	Phenobarbital (in letzten 24h)	Blutvolumen [ml]	Alter bei Messung [h]	Ventilationsmodus	Katecholamine (zur Zeit der Messung)	Phenobarbital (in letzten 24h)
1	m	720	29+3	1,7	24,75	-	-	-	kM	kM	kM	kM	kM
2	m	610	23+2	1,7	21,5	SIMV	+	+	0,2	33,5	SIMV	+	-
3	w	1025	28+4	0,2	10,7	SIMV	-	+	1,7	35,8	SIMV	-	+
4	w	800	26+0	0,2	48,4	SIMV	+	-	1,7	61,5	SIMV	-	-
5	m	480	25+0	1,7	15,8	SIMV	+	+	0,2	26,4	SIMV	+	+
6	w	995	27+5	1,7	18,2	SIMV	-	+	0,2	27,3	SIMV	-	+
7	w	860	26+0	0,2	20,6	SIMV	-	+	1,7	32,9	SIMV	-	-
8	m	1100	27+5	0,2	21,15	SIMV	+	+	1,7	37,3	SIMV	-	-
9	m	1490	31+5	1,7	11,5	SIMV	-	+	0,2	20,7	SIMV	-	+
10	m	1080	27+6	0,2	27,5	SIMV	-	+	1,7	39,7	SIMV	-	-
11	w	575	25+5	1,7	13,8	SIMV	-	+	0,2	24,8	SIMV	-	+
12	w	1450	31+0	0,2	32,3	SIMV	-	+	1,7	46,3	SIMV	-	+
13	m	680	24+5	0,2	23	SIMV	-	+	1,7	36,6	SIMV	-	-
14	m	840	26+5	1,7	21,1	SIMV	+	-	0,2	35,8	SIMV	-	+
15	w	1440	30+1	1,7	19,3	SIMV	-	+	0,2	30,2	SIMV	-	+
16	m	670	25+6	1,7	23,3	SIMV	-	+	0,2	33,4	SIMV	-	+
17	w	480	26+0	kM	kM	kM	kM	kM	kM	kM	kM	kM	kM
18	m	1300	26+3	1,7	22,5	HFO	+	+	0,2	30,1	HFO	+	+
19	w	1040	27+6	0,2	23,2	SIMV	-	+	kM	kM	kM	kM	kM
20	w	1320	32+0	1,7	20,3	-	-	-	0,2	30,9	-	-	-
21	w	610	23+5	1,7	18,8	SIMV	-	+	kM	kM	kM	kM	kM
22	w	980	27+0	0,2	8,9	SIMV	-	+	1,7	23,1	SIMV	-	+
23	m	1460	34+2	1,7	20,75	SIMV	+	+	0,2	30,7	SIMV	+	+
24	m	740	26+6	1,7	27,6	SIMV	+	+	0,2	35,8	SIMV	+	-
25	w	490	24+5	kM	kM	kM	kM	kM	kM	kM	kM	kM	kM
26	m	780	27+6	1,7	33	SIMV	-	-	0,2	41,2	SIMV	-	-
27	m	1450	31+x	0,2	20,6	SIMV	-	+	1,7	34,2	SIMV	-	+
28	m	620	25+1	1,7	37,2	SIMV	+	+	0,2	45	SIMV	+	+
29	m	970	27+2	0,2	18,75	SIMV	-	-	1,7	35,3	SIMV	-	+
30	m	845	27+3	0,2	27,9	SIMV	-	+	1,7	41,5	SIMV	-	+
31	m	1350	29+0	1,7	22,7	SIMV	-	+	0,2	23,5	SIMV	-	+
32	w	1480	33+0	0,2	21,6	SIMV	-	+	1,7	46,4	SIMV	-	+
33	m	1230	29+1	0,2	6	SIMV	-	-	1,7	45,9	SIMV	-	-
34	m	870	25+6	1,7	16,3	SIMV	+	+	0,2	25,5	SIMV	+	+
35	w	1030	28+4	1,7	16,8	SIMV	-	+	0,2	24,2	SIMV	-	-
36	m	1340	31+1	kM	kM	kM	kM	kM	kM	kM	kM	kM	kM
37	w	1300	30+1	0,2	20,9	SIMV	-	+	1,7	35,1	SIMV	-	+
38	w	690	26+2	1,7	42,5	SIMV	-	-	kM	kM	kM	kM	kM
39	m	1140	29+0	1,7	23,4	SIMV	+	+	0,2	33,1	SIMV	+	-
40	w	980	29+0	0,2	31,9	SIMV	-	+	1,7	48,8	SIMV	-	+
41	m	1120	28+0	1,7	11,3	SIMV	-	-	0,2	17	SIMV	-	+
42	w	815	25+5	1,7	14,7	SIMV	-	+	0,2	24,3	SIMV	-	+
43	w	960	26+4	0,2	25,9	SIMV	-	+	1,7	38,6	SIMV	-	+
44	w	1060	26+4	1,7	17,5	SIMV	-	+	0,2	24,5	SIMV	-	+
45	m	710	25+1	0,2	24,8	SIMV	-	+	1,7	38,3	SIMV	-	-
46	m	680	24+1	1,7	18,3	SIMV	-	-	0,2	28,1	SIMV	-	-
47	m	510	24+5	1,7	47,3	HFO	+	-	kM	kM	kM	kM	kM
48	m	710	25+0	1,7	17,4	SIMV	-	+	0,2	26,5	SIMV	-	-

42 der untersuchten Frühgeborenen zeigten postpartal radiologisch ein Atemnotsyndrom (RDS), von denen 1 mit Schweregrad I, 4 mit Schweregrad I-II, 7 mit Schweregrad II, 2 mit Schweregrad II-III, 11 mit Schweregrad III, 7 mit Schweregrad III-IV und 10 mit Schweregrad IV diagnostiziert wurden. Bei 5 Frühgeborenen war eine retrospektive Einteilung aufgrund einer bereits erfolgten Surfactantgabe nicht mehr möglich. Bei Kind 8 zeigten sich Veränderungen der Lunge im Sinne einer Bronchopulmonalen Dysplasie. Alle Frühgeborenen wurden während der ersten 48 Lebensstunden teilweise mehrfach mit Surfactant behandelt.

Die jeweils zum Zeitpunkt der NIRS-Messung aktuelle Schädelsonographie dokumentierte bei 3 Kindern eine IVH 2. Grades (Patienten 14, 17 und 38). Die schädelsonographischen Verlaufskontrollen nach Durchführung unserer NIRS-Messungen zeigten bei 1 Kind eine IVH 1. Grades (Patient 29), bei 7 Kindern eine IVH 2. Grades (Patienten 2, 4, 14, 17, 28, 38 und 47) und bei 1 Kind eine IVH 3. Grades (Patient 44).

Im intensivmedizinischen Verlauf verstarben 3 Frühgeborene (Patient 2 Darmperforation, Patient 28 Ösophagusatresie, Patient 47 Sepsis).

2.5 Studienprotokoll

Nach der Aufnahme Frühgeborener mit klinischer Indikation zur Anlage eines NAK auf die neonatologische Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Duisburg-Essen erfolgen in den ersten Tagen im Routineprogramm mehrere Blutentnahmen. Für unsere Studie nutzten wir eine am Morgen des ersten oder zweiten Lebensstages durchgeführte Blutentnahme zur Bestimmung von Blutbild, Blutzucker, Elektrolyten, Kreatinin, CRP und zur Blutgasanalyse (BGA) sowie eine meist nachmittags durchgeführte Blutentnahme zur alleinigen Bestimmung der BGA- und Oxymetrie Parameter. Im Folgenden werden die Blutentnahmen mit einem großen Entnahmevolumen als „große Blutentnahmen“ und die mit einem kleinen Entnahmevolumen als „kleine Blutentnahmen“ bezeichnet.

Die Festlegung der Entnahmevolumina zur Gewinnung des Analysenblutes erfolgte standardisiert auf 1,7 ml respektive 0,2 ml. Die 1,7 ml Entnahmevolumen der großen Blutentnahme waren durch labortechnisch vorgegebene Mindestvolumina zur Bestimmung aller oben genannten Serumparameter bedingt. Das Volumen der kleinen Blutentnahme von 0,2 ml orientierte sich an den Herstellerangaben des auf der Station verwendeten Analysators ABL 735 (Radiometer Medical A/S, Dänemark). Im Messmodus S 195 zur Bestimmung der Parameter pH, Blutgase und Oxymetrie wird ein Spritzenprobenvolumen von 195 µl als Minimalgröße gefordert.

Zur Vorbereitung der Gewinnung des reinen Analysenblutes war es notwendig, die 0,3 ml Totraumvolumen des Katheters vorher von Infusionsrückständen zu reinigen. Das Volumen dieses sogenannten Mischblutes bestehend aus Infusionslösung und Blut wurde für alle Messungen mit 1,6 ml ebenfalls genau definiert und orientierte sich an den Untersuchungen von Davies et al.. Hier wurde gezeigt, dass bei einem Totraumvolumen von 0,6 ml eine Mischblutvolumenentnahme von mindestens 1,6 ml zur Katheterreinigung notwendig war, um bei der nachfolgenden Analysenblutentnahme verlässliche Messergebnisse der Natrium-Serumkonzentration zu erhalten [15].

Entsprechend der Empfehlung aus Metaanalysen nach Barrington (*vgl. Kapitel 1.4*) wurde stets ein NAK aus Polyurethan mit Endloch in hoher Position, also

oberhalb des Diaphragmas in der Aorta thoracica descendens, verwendet [3, 4, 5].

Nach Abklärung der Einschlusskriterien sollte bei jedem Kind eine NIRS-Messung während einer großen und einer kleinen Blutentnahme durchgeführt werden. Die Bestimmung der Reihenfolge, in der die große und kleine Blutentnahme bei einem Patienten durchgeführt wurde, erfolgte randomisiert. Dadurch wurde zur Wahrung der Vergleichbarkeit das durchschnittliche Lebensalter der Frühgeborenen zum Zeitpunkt der großen respektive zum Zeitpunkt der kleinen Blutentnahme gleichgehalten (*vgl. Kapitel 2.4*).

Für jeden Patienten wurde ein Anamnesebogen (*vgl. Seite 43*) mit Stammdaten und Informationen zu Schwangerschaft, Geburt und Befinden in den ersten 3 Lebenstagen erstellt. Bei jeder Messung wurde der aktuelle Zustand des Kindes auf einem Statusbogen (*vgl. Seite 44*) dokumentiert.

Für jede Messung musste zunächst die NIRS-Sonde geeicht, das transcutane Partialdruckmessgerät kalibriert und die Verbindung zwischen der 16-Kanal Schnittstelle und dem Macintosh PowerBook hergestellt werden. Vor dem Anbringen der NIRS-Sonde am Kopf des Kindes wurde die zuständige Kinderkrankenschwester gebeten, alle absehbaren und notwendigen Maßnahmen und Manipulationen am Patienten durchzuführen, um danach einen möglichst ungestörten, artefaktfreien Beobachtungszeitraum für die Datenaufzeichnung zu erhalten. Danach konnte der oben beschriebene Versuchsaufbau angeschlossen werden.

Die am Kind routinemäßig anliegenden Sonden des Überwachungsmonitors für die Herzfrequenz, die Sauerstoffsättigung und den invasiven Blutdruck konnten belassen werden. Sie mussten lediglich an den HP 66S-Monitor unserer Messeinheit angeschlossen werden. Die einzigen für unsere Studie nötigen Manipulationen unmittelbar am Kind waren somit das Anbringen der tc-Sonde unserer Einheit, falls das am Kind eingesetzte Gerät nicht direkt mit unserer 16-Kanal Schnittstelle verbunden werden konnte, sowie die Fixierung der NIRS-Sonde am Kopf des Kindes. Dazu wurden Lichtquelle und Sensor in einem Kunststoffhalter platziert, frontoparietal angelegt und durch zirkuläres Umwickeln des Kopfes mittels eines Mollelast Haft[®] Streifens fixiert, welches in

Abbildung 8 dargestellt wird. Nach Initialisierung der NIRS-Sonde konnte die Datenerfassung beginnen.



Abb. 8: Position des NIRS-Sensors am Kopf des Kindes und Fixierung mittels Mollelast Haft[®] Streifens

Erst nach Erhalt ausreichend konstanter Ausgangswerte als Baseline über mindestens 10 Minuten wurde die Schwester gebeten, die Blutentnahme durchzuführen.

Diese Blutentnahmeprozedur ließ sich übergeordnet in eine Aspirationsphase und eine Injektionsphase unterteilen, wobei in beiden Phasen mehrere Handlungsschritte vollzogen wurden. Diese waren in ihrer Dauer genauso wie die anfangs erwähnten Injektionsvolumina exakt definiert und unterschieden sich bei der großen und kleinen Blutentnahme lediglich im Entnahmevolumen des Analysenblutes. Nachfolgend wird der Ablauf der einzelnen Handlungsschritte chronologisch vorgestellt.

Bei der großen Blutentnahme beginnt nach Dekonnektion des NAK vom Infusionssystem die Aspirationsphase mit der Entnahme von 1,6 ml Mischblut, das heißt Katheterinhalt gemischt mit aspiriertem Blut, in einen Spritzenkolben über 16 Sekunden. Nach einem Spritzenwechsel über 9 Sekunden endet die Aspirationsphase mit der Entnahme von 1,7 ml Blut zur laborchemischen Analyse in einen zweiten Spritzenkolben über 15 Sekunden. Die Dauer der gesamten Aspirationsphase von 40 Sekunden entspricht der medianen Aspirationsdauer unserer ersten Studie [48]. Die resultierende

Entnahmegeschwindigkeit bei der großen Blutentnahme für das Misch- sowie Analysenblutes beträgt gerundet 0,083 ml/s, der Entnahme von 3,3 ml in 40 s entsprechend.

Bei der kleinen Blutentnahme ist der erste Teil der Aspirationsphase bis zum Spritzenwechsel identisch. Der Unterschied liegt lediglich im Entnahmevolumen des Analysenblutes von 0,2 ml. Wird dieses in 4 Sekunden abgenommen resultiert daraus insgesamt eine Entnahmegeschwindigkeit von gerundet 0,062 ml/s gemäß des Quotienten aus 1,8 ml und 29 s. Eine exakt gleiche Aspirationsgeschwindigkeit von 0,083 ml/s wie bei der großen Blutentnahme hätte theoretisch bedeutet, das Misch- und Analysenblut in weniger als 22 Sekunden abzunehmen. Da allein die Mischblutentnahme und der Spritzenwechsel 25 Sekunden in Anspruch nahmen, war dies nicht durchführbar, so dass diese geringe Differenz der Aspirationsgeschwindigkeit toleriert wurde (*vgl. Kapitel 3.2.3*).

Die Injektionsphase ist bei beiden Messungen identisch und unterteilt sich in die Reinjektion des Mischblutes zur Vermeidung unnötig hoher Blutverluste über 30 Sekunden sowie in die Injektion von 0,6 ml physiologischer Kochsalzlösung über 6 Sekunden zur Spülung, um Blutablagerungen im Katheter zu verhindern. Die Dauer der Reinjektion des Mischblutes und der Kochsalzlösung von insgesamt 36 Sekunden ergab sich aus der Arbeit von Butt, der arterielle Blutdruckspitzen und dopplersonographisch Mikrobubbles als Zeichen eines retrograden Flusses in der Aorta descendens bei schnellerer Injektion sah [12]. Die beiden Blutentnahmen unterschieden sich demnach lediglich im Entnahmevolumen des Analysenblutes in der Aspirationsphase. Über den Ablauf beider BlutentnahmeprozEDUREN gibt *Abbildung 9* einen schematischen Überblick.

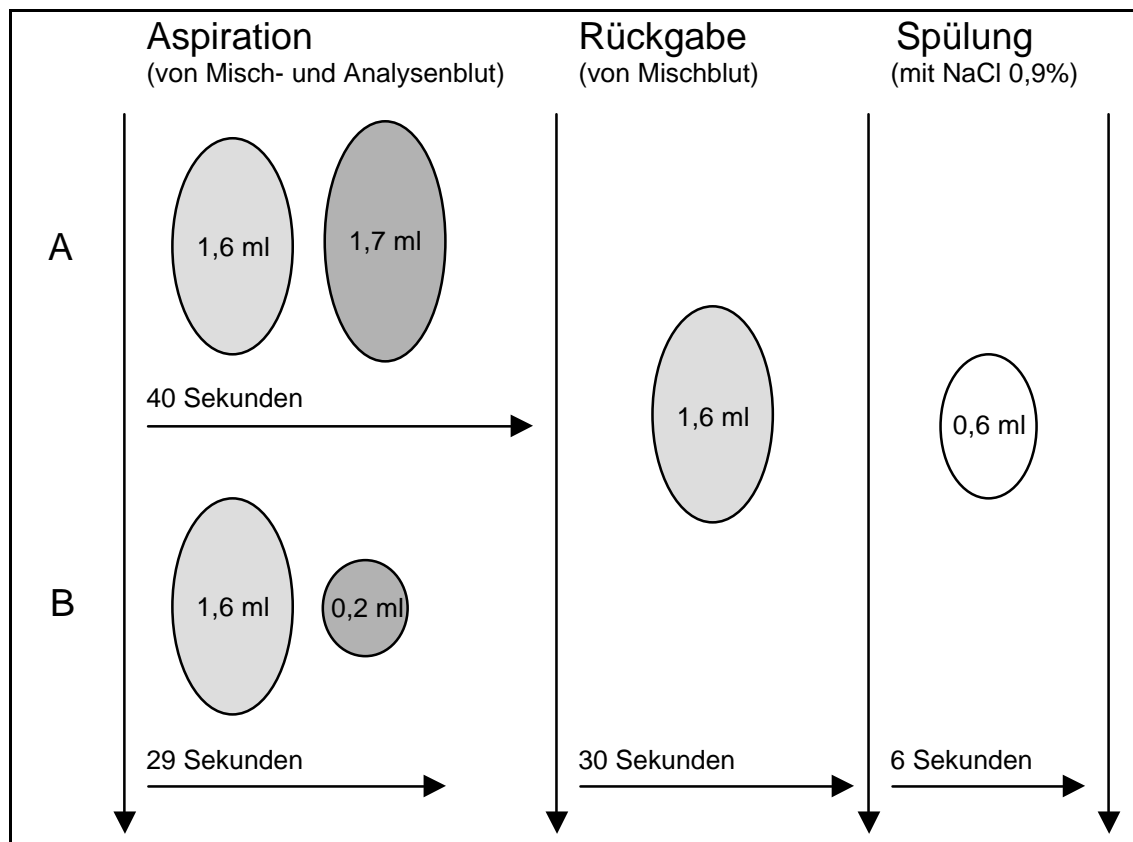


Abb. 9: Schema zur Blutentnahmeprozedur (A = große Blutentnahme, B = kleine Blutentnahme)

Eine möglichst konstante Blutflussgeschwindigkeit während jeder Entnahme- und Reinjektionsphase wurde gewährleistet, indem ein Untersucher der die Prozedur durchführenden Kinderkrankenschwester mittels Stoppuhr die Volumina laut ansagte, die sich zum entsprechenden Zeitpunkt im Spritzenkolben befinden mussten. Die Start- und Stoppzeitpunkte der einzelnen Blutentnahmephase sowie besonderer Ereignisse konnten durch einen weiteren Untersucher durch exaktes Beobachten der Bewegung im Spritzenkolben und des Kindes direkt am Macintosh PowerBook mit Hilfe vordefinierter Tasten möglichst verzögerungsfrei eingegeben werden.

Nach der Blutentnahme erfassten wir alle Daten für weitere 10 Minuten, mindestens aber bis Einflüsse notwendiger Manipulationen am Kind Artefakte verursachten, die eine weitere Datenaufzeichnung unmöglich machten. Alle

Maßnahmen und Besonderheiten im Verlauf der Datenerfassung wurden sorgfältig beobachtet und auf dem Statusbogen dokumentiert.

Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen vorgelegt und von dieser genehmigt. Nach Erläuterung der nichtinvasiven Überwachung der notwendigen Blutentnahme mittels NIRS wurde das Einverständnis der Eltern eingeholt.

Seiten 47 und 48:

1. Anamnesebogen: zu jedem Kind erstellt
2. Statusbogen: zu jeder Messung erstellt



Anamnesebogen Vers990722

Datum: _____

Datei: 1.
2.
3.

Akten-Nr.: _____

Patient

Name: _____

w / m

geboren am: _____

Uhrzeit: _____

Einling / Mehrling: _____

SSW: _____ + ____ d

ET: _____

Geburtsgewicht: _____ g

KU: _____ cm

Länge: _____ cm

Mutter / Schwangerschaft

Tokolyse: _____

nein / ja

Celestanbehandlung: _____

nein / ja

vorzeitiger Blasensprung: _____

nein / ja

⇒ Zeitpunkt: _____

sonstiges: _____

Geburt

Modus: spontan ☐ / Sectio ☐

Grund für vorzeitige Entbindung: _____

APGAR: ____/____/____

Nabel pH (art.): _____

Surfactant im Kreissaal: _____

nein / ja

Intubation: _____

nein / ja

Klinik / Pädiater: _____

Aufnahme auf K1

RDS: _____ Grad

erste Temp.: _____ °C

erste. BGA: kap ☐ / art ☐ / ven ☐

Hb _____ g/dl

HCO₃⁻ _____ mmol/l

pH _____

SBC_c _____ mmol/l

pCO₂ _____ mmHg

ABE_c _____ mmol/l

pO₂ _____ mmHg

sO₂ _____ %

1.-3. Tag: niedrigster pH: _____

höchster O₂-Bedarf: _____ %

höchster pCO₂-Wert: _____ mmHg

niedrigster pCO₂-Wert: _____ mmHg

Medikamente:

☐ EK _____ x

☐ Luminal _____

☐ Fentanyl _____

☐ Curosurf _____ x

☐ sonstige: _____

Statusbogen Vers990722

Datum: _____

Datei: _____

Name: _____

Gewicht: _____g

Schwester: _____

Untersucher: _____

☐ NAK seit dem ____ . ____ . ____ Uhr ☐ Spüllösung ☐ Glc-Infusion

☐ NVK seit dem ____ . ____ . ____ Uhr

Rö-Thorax → Katheterlage: Th ____ Tiefe ____cm

akt. BGA: pH _____ Hb _____g/dl
 pCO₂ _____mmHg O₂-Hb _____%
 pO₂ _____mmHg sO₂ _____%
 HCO₃⁻ _____mmol/l
 SBC_c _____mmol/l
 tCO₂ _____Vol%
 ABE_c _____mmol/l
 SBE_c _____mmol/l

BZ-BGA: aktuell ____mg% 1.nach [☐ kap ☐ art] ____mg%Hb-BGA: akt. s.o. 1.vor [☐ kap ☐ art] ____g/dl 1.nach [☐ kap ☐ art] ____g/dl

aktuelle Temp.: ____°C

Beatmung: nein / ja

Einst1				Messw1			
TI	s	V _{insp}	l/min	Peak	mbar	MV	l/min
TE	s	V _{exp}	l/min	Mean	mbar	VT	ml
Fset	/min	P _{insp}	mbar	PEEP	mbar	Leck	%
I:E		PEEP	mbar	F _i O ₂	%	spont	%
F _i O ₂	%	Trig		f	/min		

aktueller Schädelsonobefund: ☐ unauffällig ☐ auffällig

⇒ Befund: _____

pDA: nein / ja / ?

Medikamente (in den letzten 24 h; außer Antibiotika)

- ☐ Luminal _____
☐ Fentanyl _____
☐ Curosurf x _____
☐ unter der Messung: _____
☐ sonstige: _____

Bemerkungen:

2.6 Datenauswertung und statistische Analyse

2.6.1 Fallzahlkalkulation

Der bei der großen Blutentnahme zu erwartende Kurvenverlauf, insbesondere der durchschnittliche Abfall des O₂Hb sowie dessen Schwankungsbreite, war uns aus der vorausgegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe bekannt. Im Vergleich beider Abnahmeprozeduren miteinander postulierten wir eine Reduktion des volumeninduzierten Effektes bei den kleinen Blutentnahmen um mindestens 50% als relevant. Diese Voraussetzungen ermöglichten eine Fallzahlkalkulation, die von Herrn Dipl.-Stat. Dr. rer. medic. Johannes Hüsing des Institutes für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Universität Duisburg-Essen durchgeführt wurde. Ausgehend von einem Signifikanzniveau von 5% ergab sich eine notwendige Mindestfallzahl von 36 Kindern.

2.6.2 Datenbearbeitung und Analyse

Um Artefakte zuverlässig visualisieren zu können, erstellten wir aus den vom NIRO-300 in halbsekündlichen Intervallen aufgezeichneten Datensätzen für die NIRS-Parameter O₂Hb, HHb inklusive dem vom Gerät ermittelten tHb mittels Microsoft Excel® einen Graphen über den besonders interessanten Zeitraum von 2 Minuten vor Beginn der Blutentnahme bis 10 Minuten nach Ende der Blutentnahme, der sogenannten Nachlaufphase. Die selben Daten stellten wir in einem zweiten Graphen gemeinsam mit den vom Überwachungsmonitor erfassten Vitalparametern (Herzfrequenz, arterielle Sauerstoffsättigung, tcPO₂, tcPCO₂ und mittlerer, invasiver Blutdruck) über den gleichen Zeitabschnitt dar. Fehlerhafte Datenbereiche wurden anhand der Graphen erkannt, dokumentiert und aus dem ursprünglichen Datensatz entfernt (*vgl. Kapitel 3.1*). Die auswertbaren Daten wurden zur statistischen Analyse mittels Microsoft Excel® wie im Folgenden beschrieben zusammengefasst.

Nach einem Vorlauf von mindestens 10 Minuten wurde ein Mittelwert der einzelnen Parameter über die letzten 2 Minuten (Baseline) vor Messbeginn

gebildet. Diesen Wert verwendeten wir als Referenzpunkt für die blutentnahmeinduzierten Änderungen.

Zur Beschreibung der einzelnen Blutentnahmephasen bildeten wir für jeden Patienten bei der großen Blutentnahme die Mittelwerte aller Parameter über die letzten 10 Sekunden der Aspirationszeit, über die letzten 10 Sekunden der Mischblutreinjektion und über die gesamten 6 Sekunden der NaCl-Spülung. Bei der kleinen Blutentnahme wurden entsprechend die Mittelwerte über die letzten 5 Sekunden der Aspirationszeit ermittelt, um sicher die Aspiration nach Spritzenwechsel abzubilden, da die durchschnittliche Aspirationsdauer der Analysenblutentnahme bei 6,5 s lag (*vgl. Kapitel 3.2.2*). Für die Mischblutreinjektion und die NaCl-Spülung wurden Mittelwerte über die gleichen Zeitintervalle wie bei der großen Blutentnahme ermittelt.

Im Nachlauf wurden Mittelwerte für alle Parameter über 2 Perioden von je 5 Minuten Dauer nach Abschluss der Blutentnahmeprozedur gebildet. (Tabelle 2).

Tab. 2: Übersicht über die zur weiteren Analyse gemittelten Zeitabschnitte mit Ausnahme des mittleren arteriellen Blutdruckes (A = große Blutentnahme, B = kleine Blutentnahme)

		Gesamtdauer	Mittelwerte
A + B	Vorlaufphase	10 Minuten	letzte 2 Minuten
A	Blutentnahmephase Aspiration 3,3 ml Mischblutrückgabe Spülung	40 Sekunden 30 Sekunden 6 Sekunden	letzte 10 Sekunden letzte 10 Sekunden letzte 6 Sekunden
B	Blutentnahmephase Aspiration 1,8 ml Mischblutrückgabe Spülung	29 Sekunden 30 Sekunden 6 Sekunden	letzte 5 Sekunden letzte 10 Sekunden 6 Sekunden
A + B	Nachlaufphase	10 Minuten	erste 5 Minuten letzte 5 Minuten

Für den mittleren arteriellen Blutdruck konnten Berechnungen über entsprechende Zeiträume nur für den Vorlauf und den Nachlauf durchgeführt

werden, da die bereits erwähnte Diskonnektion des NAK-Systems während der Blutentnahme eine gleichzeitige, invasive Blutdruckmessung nicht erlaubte (vgl. *Tabelle 13 Kapitel 3.4.1*).

Die auf diese Weise bestimmten Mittelwerte für alle Parameter und jede einzelne Messung transferierten wir von Microsoft Excel® in das Statistikprogramm StatView® Version 4.01. Mit Hilfe dieses Programms leiteten wir für jede einzelne Messung die Werte für HbD und CBV aus den bearbeiteten NIRS-Parametern (O₂Hb und HHb) ab. In die Berechnung des CBV ging zusätzlich, entsprechend der im *Kapitel 2.1.3* beschriebenen Formel, der aus der jeweiligen Blutentnahme resultierende Hämoglobinwert ein.

Ob die Blutentnahmen aus dem NAK eine statistisch signifikante Veränderung der Parameter verursachten, wurde durch Vergleich der Daten an den definierten Messpunkten mit den Ausgangswerten für die große und kleine Blutentnahme getrennt geprüft. Dazu wendeten wir einen gepaarten T-Test für alle einzelnen Datensätze gegen die Baseline an. Danach bestimmten wir das Signifikanzniveau der während der Blutentnahme, der Blutrückgabe, der Spülung, der Perioden von 0-5 und 5-10 Minuten im Vergleich zur Baseline festgestellten Veränderungen, indem wir eine Korrektur nach Bonferroni durchführten. Auf diese Weise wird die Aussagekraft der ermittelten, signifikanten Daten noch unterstrichen.

Zusätzlich analysierten wir mittels ANOVA für wiederholte Messungen (SAS® 6.12) die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Effekten der beiden unterschiedlichen Aspirationsvolumina.

Bei einem p-Wert < 0,05 wurde eine Signifikanz angenommen. In den Abbildungen dieser Arbeit sind statistisch signifikante Unterschiede mit dem Symbol * gekennzeichnet. * entspricht einem p-Wert von < 0,05, ** steht für einen p-Wert von < 0,01 und *** für einen p-Wert von < 0,001 nach Bonferronikorrektur.

3. Ergebnisse

3.1 Auswertbarkeit der erstellten Daten

Nicht bei jeder Messung war es möglich, alle Daten zu erheben, beziehungsweise die bei einer Messung erhobenen Daten der weiteren Analyse zuzuführen. Der Umfang, in dem es zum Datenausschluss kam, war durch verschiedene Umstände begründet unterschiedlich groß und stellte sich wie folgt dar:

- Ausschluss einer gesamten Messung
- Ausschluss einzelner Parameter einer Messung
- Ausschluss definierter Zeitabschnitte einzelner Parameter einer Messung

Es konnten 11 Messungen begründet durch den vitalen Zustand des Kindes, die zusätzliche Arbeitsbelastung des Pflegepersonals und technische Probleme nicht durchgeführt werden. Betroffen waren die großen Blutentnahmen der Patienten 17, 19, 25 und 36 sowie die kleinen Blutentnahmen 1, 17, 21, 25, 36, 38 und 47 (*vgl. Tabelle 1 Kapitel 2.4*).

Um den Einfluss möglicher Artefakte auf die gemessenen Daten der NIRS-Parameter O₂Hb, HHb und tHb zu visualisieren, wurden für jede Messung 2 Graphen, wie in *Kapitel 2.6.2* beschrieben, erstellt. Nach Vergleich der graphischen Darstellung mit den während der Messung dokumentierten Ereignissen wurden bis auf die große Blutentnahme der Messung 1, bei der eine fehlerhafte Verkabelung der Schnittstelle vorgelegen hatte, alle anderen Messungen der Datenauswertung zugeführt. Insgesamt gelangten also 43 Messung bei großer und 41 bei kleiner Blutentnahme sowie 40 gepaarte Datensätze zur weiteren Analyse.

Vor Eingang der Rohdaten in die statistische Auswertung wurden diese wiederum manuell auf fehlerhaft gemessene Vitalparameter überprüft. Diese meist technisch bedingten Fehler, wie das während der Messung unbemerkte Lösen der tc-Sonde oder einer EKG-Elektrode, führten zum Ausschluss eines oder mehrerer Vitalparameter einer Messung.

Des Weiteren konnten die NIRS- und Vitalparameterdaten unvollständig erfasster Messabschnitte, wie beispielsweise der Nachlaufphase bei frühzeitigem Abbruch der Datenerfassung wegen möglicher Störeinflüsse, nicht zur weiteren Auswertung kommen. Demnach mussten definierte Zeitabschnitte einzelner Parameter von der weiteren Datenauswertung ausgeschlossen werden.

Im Folgenden sind zwei der zur Auswertung erstellten Graphen exemplarisch dargestellt. Der in *Abbildung 10* dargestellte Graph stellt isoliert die NIRS-Parameter während einer Blutentnahme im Detail dar.

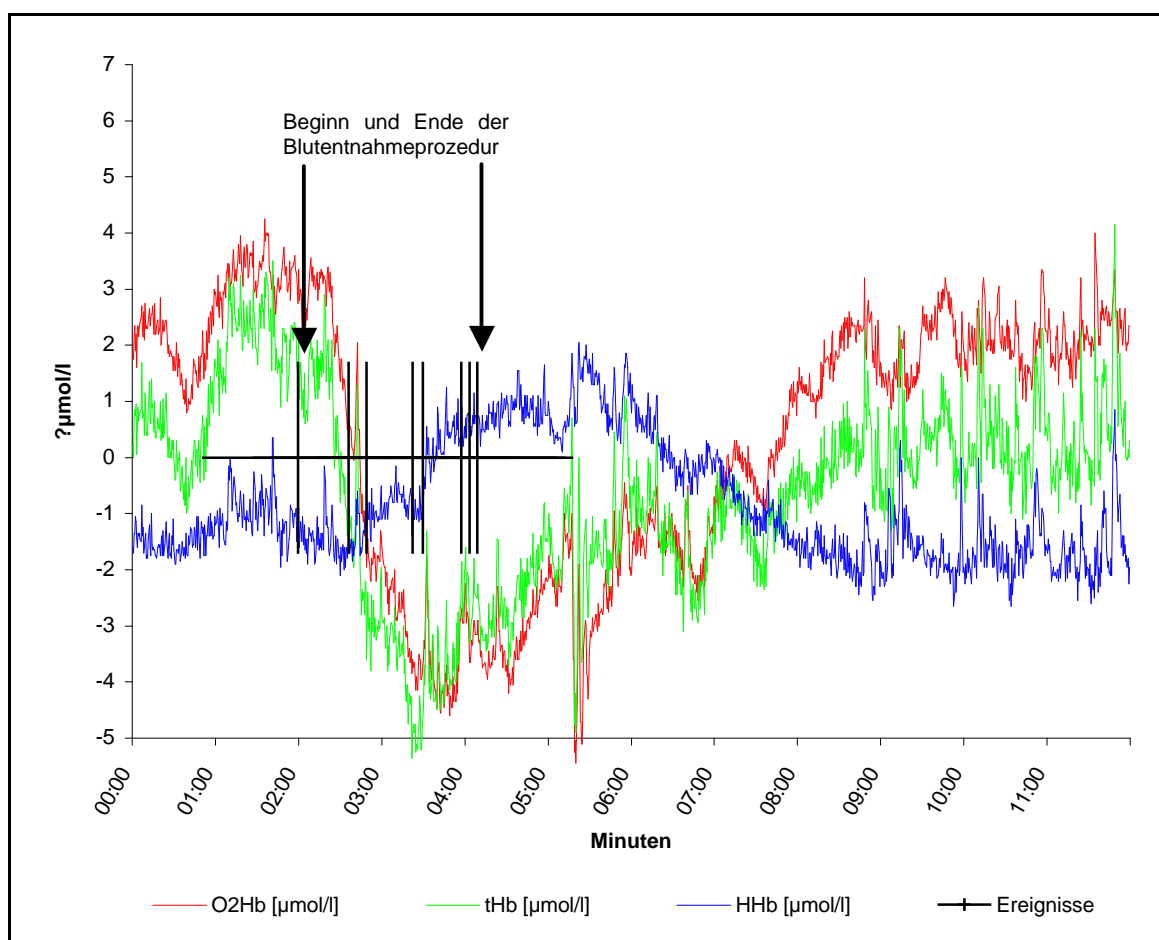


Abb. 10: Detaillierte Darstellung der NIRS-Parameter einer Messung

In diesem Fall war neben der Abnahme des O₂Hb und des tHb ein Anstieg des HHb zu beobachten. Der in *Abbildung 11* gezeigte Graph bildet zusätzlich die Monitordaten in Zusammenschau über eine gesamte Messzeit ab.

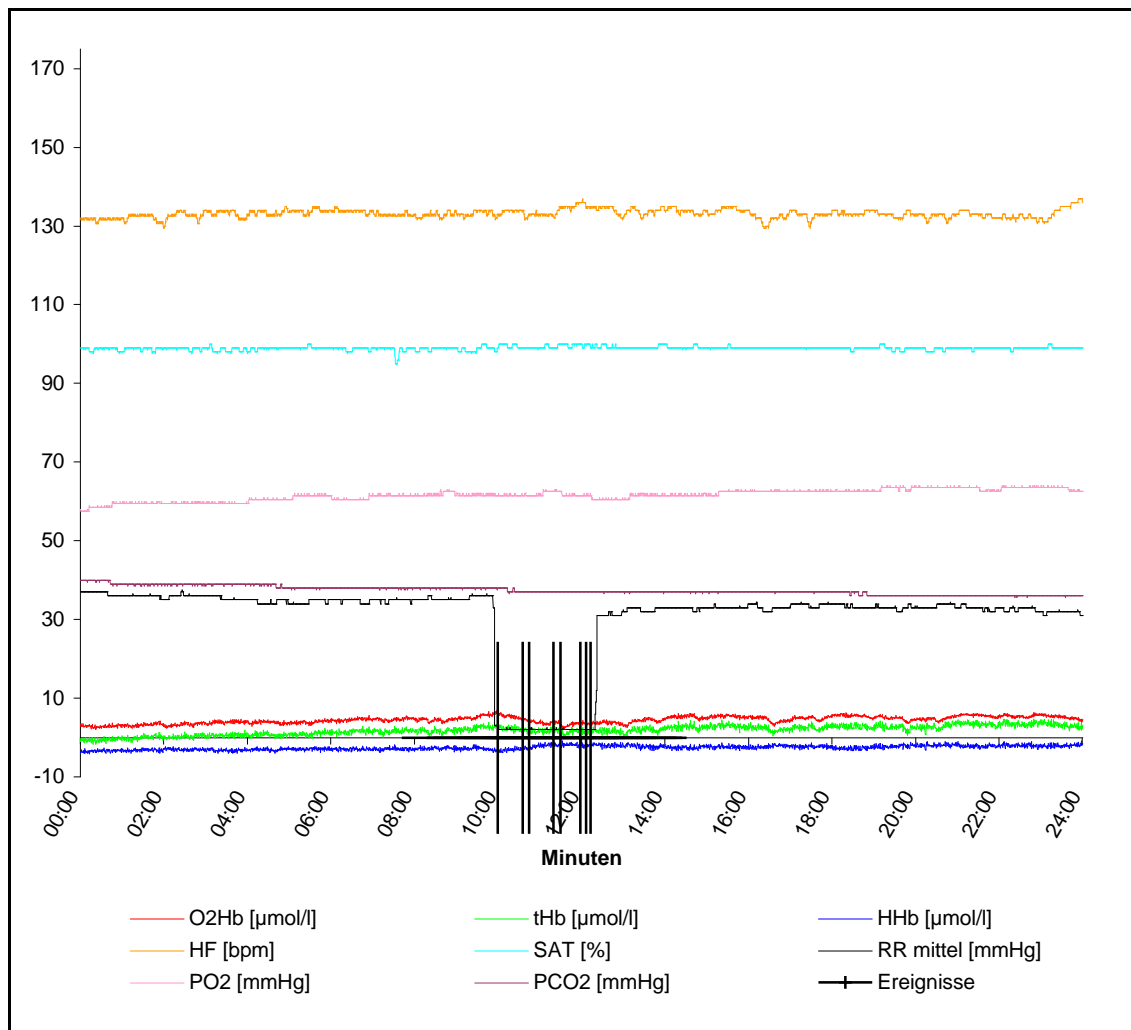


Abb. 11: Darstellung der NIRS-Parameter und Monitordaten einer Messung

3.2 Einhaltung der vorgegebenen Zeiten

Im Folgenden wird beschrieben, inwieweit die von uns im Vorfeld geplanten Blutentnahmezeiten eingehalten werden konnten (*vgl. Kapitel 2.5*). Diese lassen wiederum auf den Volumenstrom bei der Aspiration in ml/s rückschließen, welcher im Hinblick auf die Beobachtungsgleichheit wichtig ist. Der Verständlichkeit wegen wird im weiteren Kontext der Begriff der Aspirationsgeschwindigkeit statt der des Volumenstroms benutzt. Die Aspirationsgeschwindigkeit wird gebildet aus der Summe der Aspirationsvolumina des Mischblutes und des Analysenblutes in Milliliter inklusive des Spritzenwechsels dividiert durch die Aspirationszeit in Sekunden.

3.2.1 Zeiten bei der großen Blutentnahme

Bei der großen Blutentnahme sollte die Aspirationsphase, wie im Studienprotokoll beschrieben, 40 Sekunden dauern. Zunächst war die Abnahme von 1,6 ml Mischblut in 16 Sekunden, dann eine Pause zum Spritzenwechsel von 9 Sekunden und zuletzt die Abnahme von weiteren 1,7 ml Analysenblut über 15 Sekunden vorgesehen. Tatsächlich dauerte der erste Teil der Aspiration im Durchschnitt 16,9 Sekunden (Standardabweichung (SD) 2,57 Sekunden), der Spritzenwechsel 9,9 Sekunden (SD 2,25 Sekunden) und der zweite Teil der Aspiration 16,6 Sekunden (SD 3,22 Sekunden). Insgesamt dauerte die Aspirationsphase durchschnittlich 43,4 Sekunden (SD 8,04 Sekunden). Die Rückgabe des Mischblutes erstreckte sich im Mittel über 29,2 Sekunden (SD 3,4 Sekunden). Geplant war eine Dauer von 30 Sekunden. Die Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung dauerte wie vorgegeben im Schnitt 6,0 Sekunden (SD 1,15 Sekunden).

Für die Entnahme des gesamten Aspirationsvolumens von 3,3 ml waren 40 Sekunden vorgesehen. Das entspricht einer Aspirationsgeschwindigkeit von 0,083 ml/s. Der tatsächlich erreichte Mittelwert lag bei 0,077 ml/s (SD 0,008 ml/s).

3.2.2 Zeiten bei der kleinen Blutentnahme

Bei der kleinen Blutentnahme sollte die Aspirationsphase 29 Sekunden dauern. Für die erste Abnahme von 1,6 ml waren wiederum 16 Sekunden sowie für den Spritzenwechsel 9 Sekunden vorgesehen. Für die darauffolgende Abnahme der 0,2 ml Analysenblutes planten wir 4 Sekunden. Tatsächlich dauerte die Aspiration des Mischblutes im Durchschnitt 16,7 Sekunden (SD 1,52 Sekunden), der Spritzenwechsel 9,9 Sekunden (SD 2,03 Sekunden) und die Aspiration des Analysenblutes 6,5 Sekunden (SD 2,9 Sekunden). Somit dauerte die gesamte Aspirationsphase durchschnittlich 33,06 Sekunden (SD 6,45 Sekunden). Die Rückgabe des Mischblutes erstreckte sich über im Mittel 28,8 Sekunden (SD 4,46 Sekunden), bei einer geplanten Dauer von 30 Sekunden.

Die Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung dauerte 6,4 Sekunden (SD 1,28 Sekunden).

Das gesamte Aspirationsvolumen von 1,8 ml sollte innerhalb von 29 Sekunden abgenommen werden entsprechend einer Aspirationsgeschwindigkeit von 0,062 ml/s. Tatsächlich lag diese im Durchschnitt bei 0,056 ml/s (SD 0,009 ml/s).

3.2.3 Beurteilung zur Einhaltung der Zeiten

Insgesamt konnten die vorgegebenen Zeiten gut eingehalten werden, so dass die Beobachtungsgleichheit gegeben war. Die Entnahmegeschwindigkeit lag bei der kleinen Blutentnahme um 0,021 ml/s unter der der großen Blutentnahme. Dies lag zum einen an der technisch bedingten Wahl der Aspirationszeit von 4 Sekunden für die 0,2 ml Analysenblut. Zum anderen lag die tatsächliche Entnahmezeit noch einmal um 2,5 Sekunden höher als die theoretisch errechnete Entnahmezeit. Dieser geringe Unterschied war als vernachlässigbar zu werten, zumal wir durch die von unserer Arbeitsgruppe parallel durchgeführte Studie nachweisen konnten, dass eine unterschiedliche Aspirationsgeschwindigkeit keinen Einfluss auf die zerebrale Durchblutung nahm.

3.3 NIRS Parameter

An dieser Stelle werden die Ergebnisse des Vergleiches der mittels NIRS ermittelten Parameter (O_2Hb , HHb , tHb , CBV und HbD) zum Ausgangsniveau der Baseline jeweils für die große und die kleine Blutentnahme sowie die Resultate des Vergleiches zwischen beiden Abnahmeprozeduren vorgestellt. Die für jeden Zeitpunkt errechneten Mittelwerte, sowie dazugehörige statistische Daten können den Tabellen entnommen werden. In den Tabellen sind die berechneten p-Werte vor Bonferronikorrektur aufgeführt. Die in den Abbildungen mit \clubsuit gekennzeichneten Datenpunkte zeigen das entsprechende Signifikanzniveau nach Bonferronikorrektur. Wobei \clubsuit eine Signifikanz von $p < 0,05$, $\clubsuit\clubsuit$ von $p < 0,01$ und $\clubsuit\clubsuit\clubsuit$ von $p < 0,001$ bedeutet.

3.3.1 Oxygeniertes Hämoglobin (O₂Hb)

große Blutentnahme:

Am Ende der Aspirationsphase war ein signifikanter Abfall des O₂Hb von der Baseline zu beobachten, welcher abgeschwächt noch in der Nachlaufphase nachzuweisen war.

Tabelle 3: Verlauf des O₂Hb bei der großen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [Δμmol/l]	Standard- abweichung [Δμmol/l]	Standard- fehler [Δμmol/l]	Minimum [Δμmol/l]	Maximum [Δμmol/l]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Aspiration	-1,40	1,33	0,20	-5,59	1,80	43	p < 0,0001
Blutrückgabe	-1,65	1,95	0,30	-9,01	3,40	43	p < 0,0001
NaCl-Spülung	-1,93	2,87	0,43	-14,70	3,73	43	p < 0,0001
0 - 5 min	-0,85	2,17	0,34	-8,56	4,78	41	p = 0,01
5 - 10 min	-0,03	2,4	0,38	-5,00	5,8	39	p = 0,94

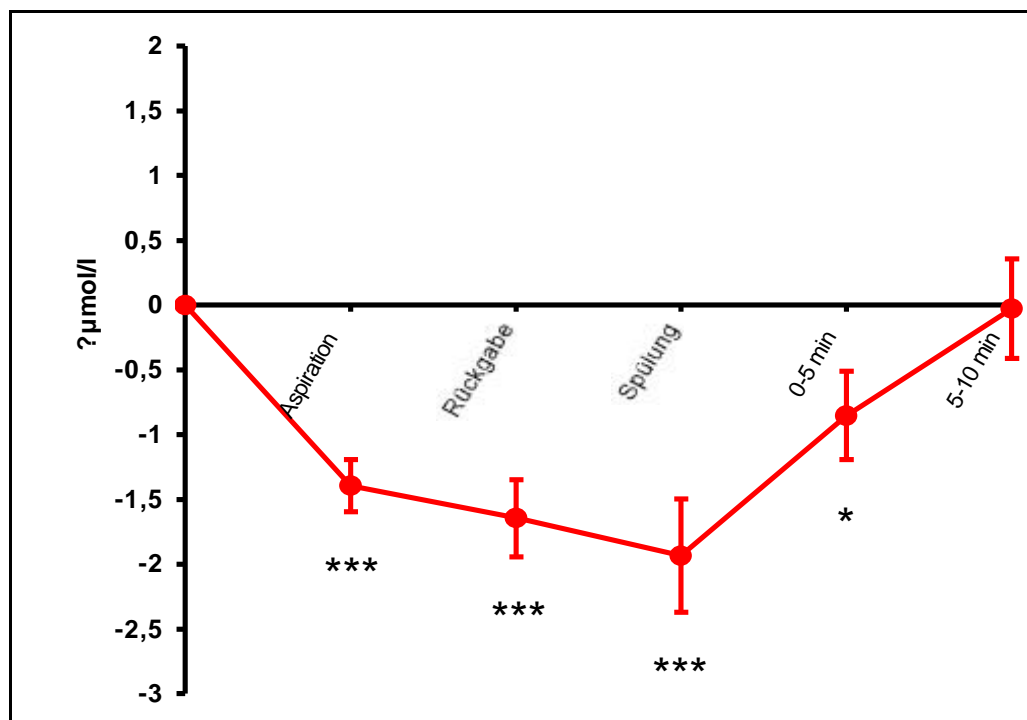


Abb. 12: O₂Hb bei der großen Blutentnahme

kleine Blutentnahme:

Bei der kleinen Blutentnahme fiel während der Aspirationsphase das oxygenierte Hämoglobin signifikant unter den Ausgangswert. Dieser Effekt hielt während der Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung an.

Tabelle 4: Verlauf des O₂Hb bei der kleinen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [Δμmol/l]	Standard- abweichung [Δμmol/l]	Standard- fehler [Δμmol/l]	Minimum [Δμmol/l]	Maximum [Δμmol/l]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Aspiration	-0,72	1,09	0,17	-3,23	1,93	41	p = 0,0001
Blutrückgabe	-0,74	1,07	0,17	-3,06	2,17	40	p < 0,0001
NaCl-Spülung	-0,72	1,49	0,24	-3,73	2,18	39	p = 0,0045
0 - 5 min	-0,36	1,35	0,22	-4,19	2,26	37	p = 0,12
5 - 10 min	0,31	1,47	0,24	-2,77	3,11	37	p = 0,22

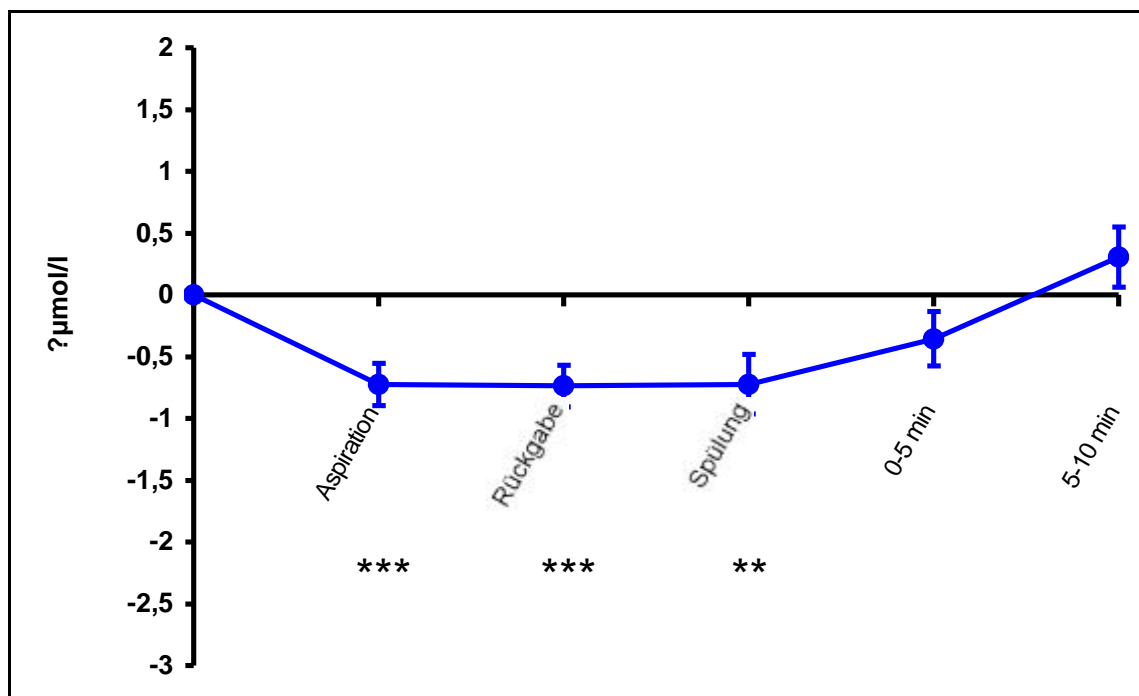


Abb. 13: O₂Hb bei der kleinen Blutentnahme

Vergleich:

Der Vergleich mittels Anova zeigte, dass der Abfall des oxygenierten Hämoglobins während der großen Blutentnahme signifikant größer war als während der kleinen Blutentnahmen.

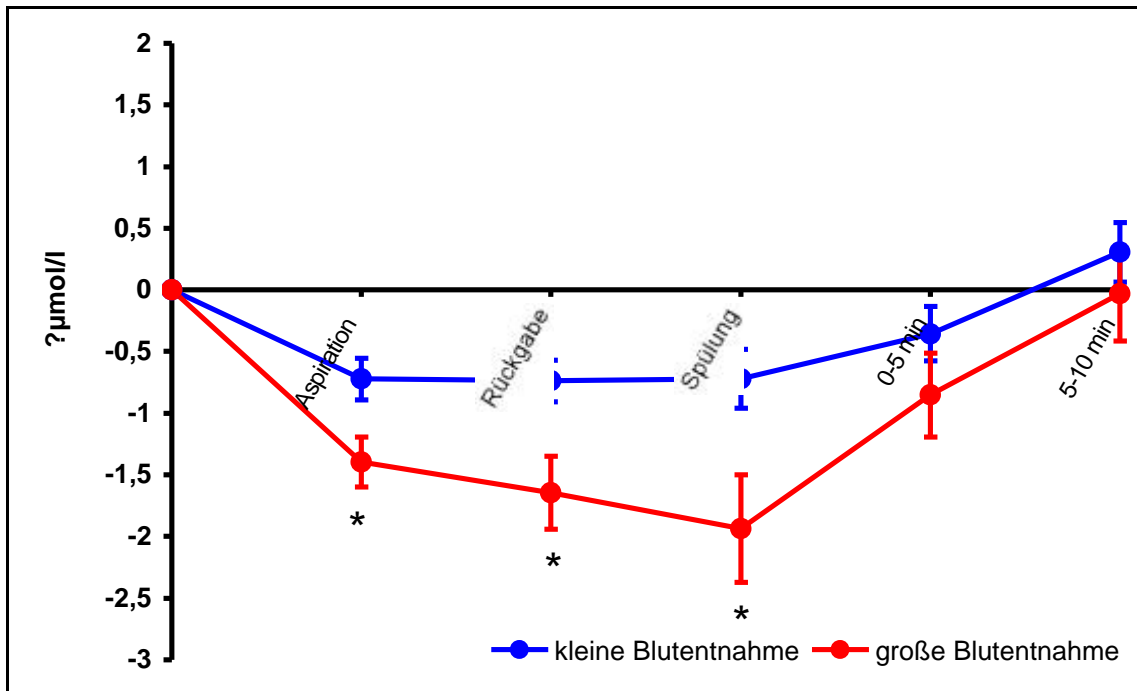


Abb. 14: O₂Hb der großen und kleinen Blutentnahme im Vergleich

3.3.2 Desoxygeniertes Hämoglobin (HHb)

große Blutentnahme:

Das HHb zeigte keine signifikanten Änderungen im Vergleich zum Ausgangsniveau.

Tabelle 5: Verlauf des HHb bei der großen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [Δμmol/l]	Standard- abweichung [Δμmol/l]	Standard- fehler [Δμmol/l]	Minimum [Δμmol/l]	Maximum [Δμmol/l]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Aspiration	0,17	0,81	0,12	-3,06	2,75	43	p = 0,19
Blutrückgabe	0,28	1,09	0,17	-3,94	3,02	43	p = 0,1
NaCl-Spülung	0,28	1,07	0,16	-4,13	2,25	43	p = 0,09
0 - 5 min	0,01	0,85	0,13	-2,13	1,76	40	p = 0,93
5 - 10 min	0,05	1,58	0,25	-7,17	3,35	39	p = 0,84

kleine Blutentnahme:

Während der kleinen Blutentnahme zeigte das HHb keine signifikanten Änderungen.

Tabelle 6: Verlauf des HHb bei der kleinen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Standard- abweichung [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Standard- fehler [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Minimum [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Maximum [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Aspiration	0,15	0,47	0,07	-1,12	1,52	41	$p = 0,04$
Blutrückgabe	0,15	0,64	0,10	-1,57	1,68	40	$p = 0,15$
NaCl-Spülung	0,13	0,58	0,09	-1,51	1,44	39	$p = 0,16$
0 - 5 min	0,03	0,63	0,10	-1,05	1,53	37	$p = 0,77$
5 - 10 min	-0,11	1,05	0,17	-1,86	2,41	37	$p = 0,52$

Vergleich:

Im Vergleich der großen zu der kleinen Blutentnahme bezüglich des HHb war keine signifikante Differenz zu beobachten.

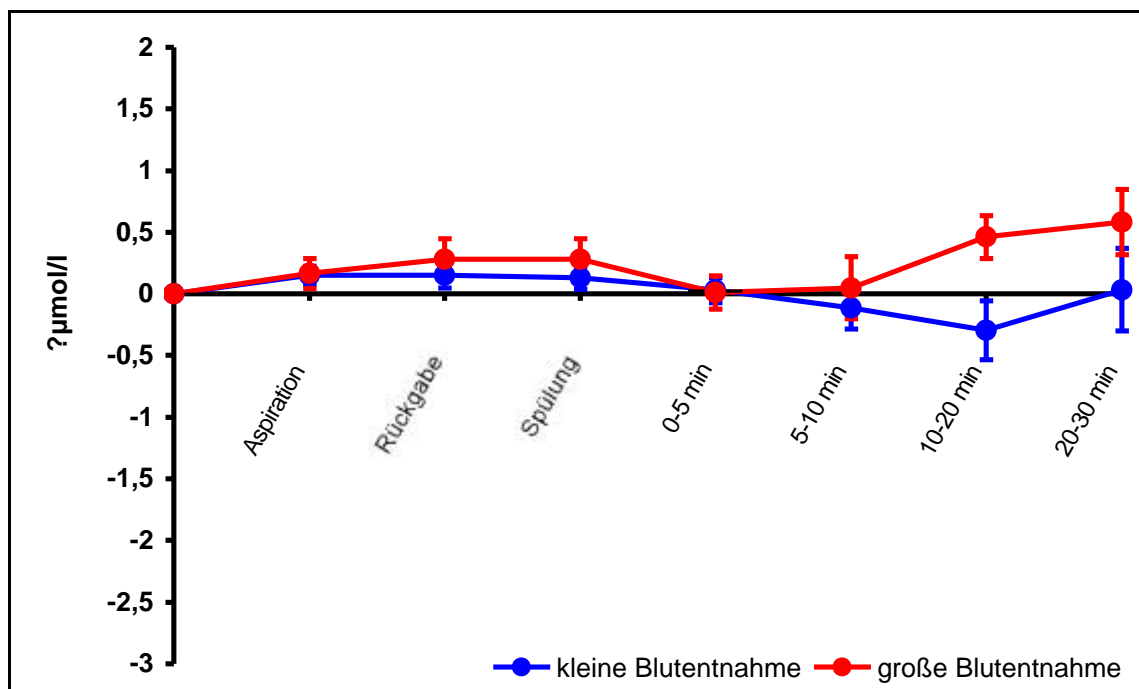


Abb. 15: HHb der großen und kleinen Blutentnahme im Vergleich

3.3.3 Gesamthämoglobin (tHb)

große Blutentnahme:

Das Gesamthämoglobin zeigte am Ende der Aspiration einen signifikanten Abfall im Vergleich zur Baseline. Dieser blieb bis 5 Minuten nach der Blutentnahme signifikant erhalten.

Tabelle 7: Verlauf des tHb bei der großen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Standard- abweichung [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Standard- fehler [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Minimum [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Maximum [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Aspiration	-1,23	1,65	0,25	-8,63	0,90	43	$p < 0,0001$
Blutrückgabe	-1,36	2,29	0,35	-12,91	1,76	43	$p = 0,0003$
NaCl-Spülung	-1,64	3,00	0,46	-13,00	2,10	43	$p = 0,0008$
0 - 5 min	-0,88	2,09	0,33	-7,60	3,01	41	$p = 0,01$
5 - 10 min	0,02	1,90	0,31	-5,03	4,32	39	$p = 0,96$

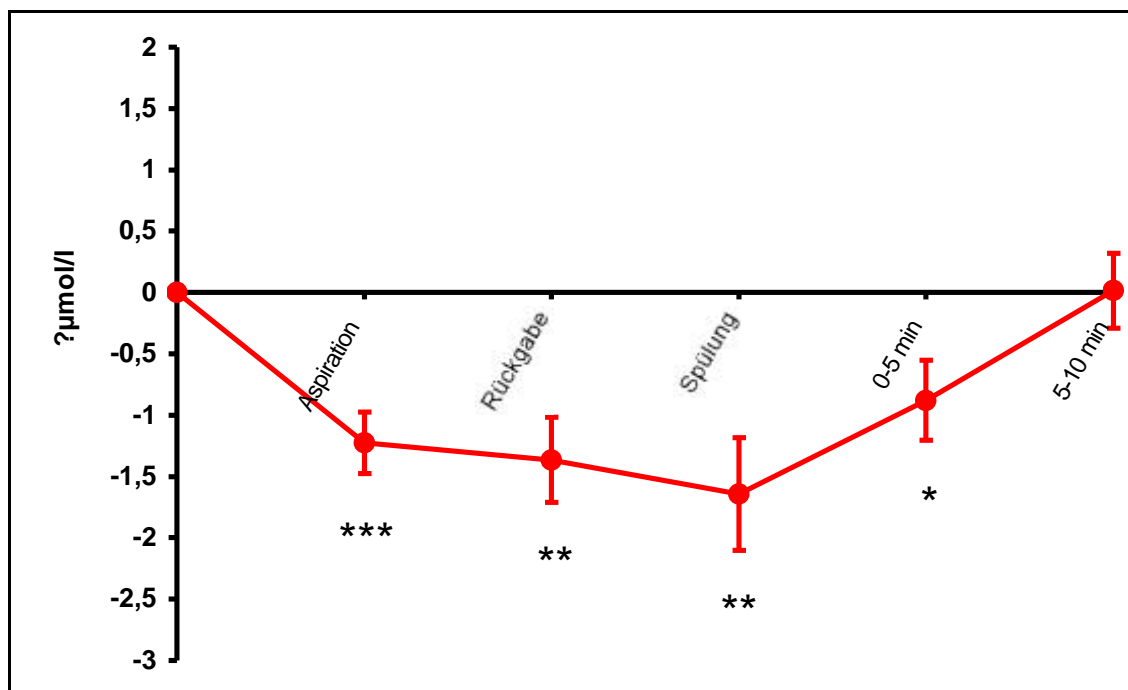


Abb. 16: tHb bei der großen Blutentnahme

kleine Blutentnahme:

Das Gesamthämoglobin fiel während der Aspirationsphase signifikant ab und blieb bis zur Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung signifikant erniedrigt.

Tabelle 8: Verlauf des tHb bei der kleinen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Standard- abweichung [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Standard- fehler [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Minimum [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Maximum [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Aspiration	-0,57	1,16	0,18	-4,33	1,68	41	p = 0,0034
Blutrückgabe	-0,59	1,29	0,21	-4,25	1,67	40	p = 0,0064
NaCl-Spülung	-0,59	1,64	0,26	-4,43	3,07	39	p = 0,031
0 - 5 min	-0,33	1,44	0,24	-3,81	2,81	37	p = 0,18
5 - 10 min	0,19	1,82	0,30	-4,40	4,02	37	p = 0,54

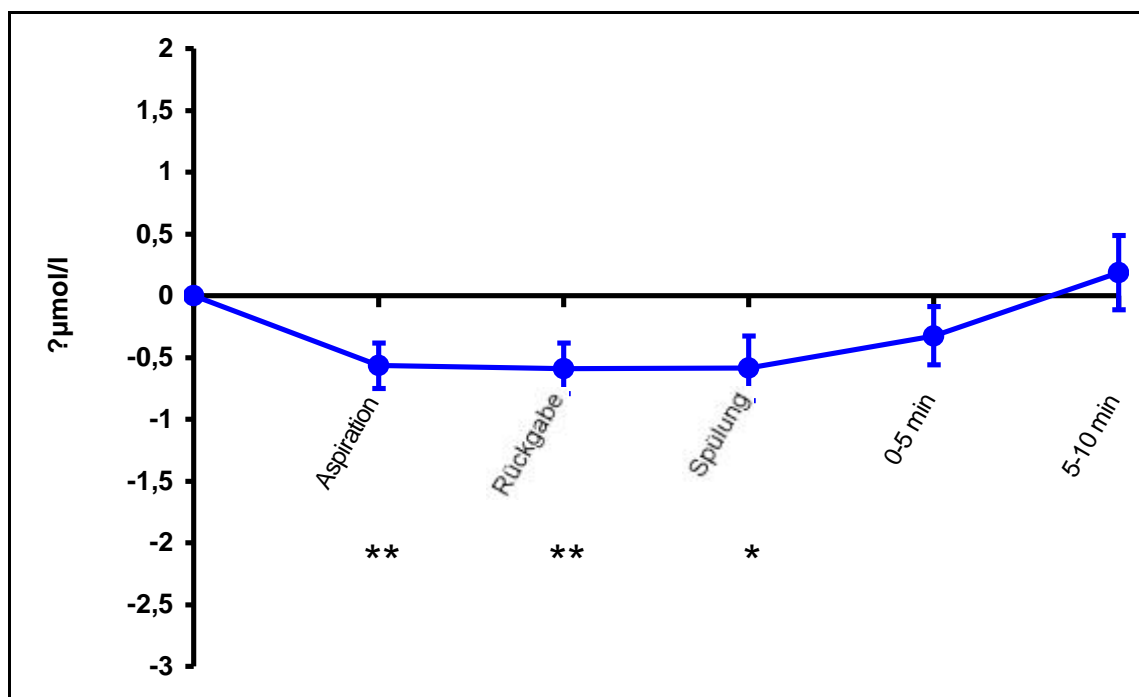


Abb. 17: tHb bei der kleinen Blutentnahme

Vergleich:

Im Vergleich zeigte sich bei der großen Blutentnahme während der Aspirationsphase ein signifikant stärkerer Abfall des Gesamthämoglobins als bei der kleinen Blutentnahme.

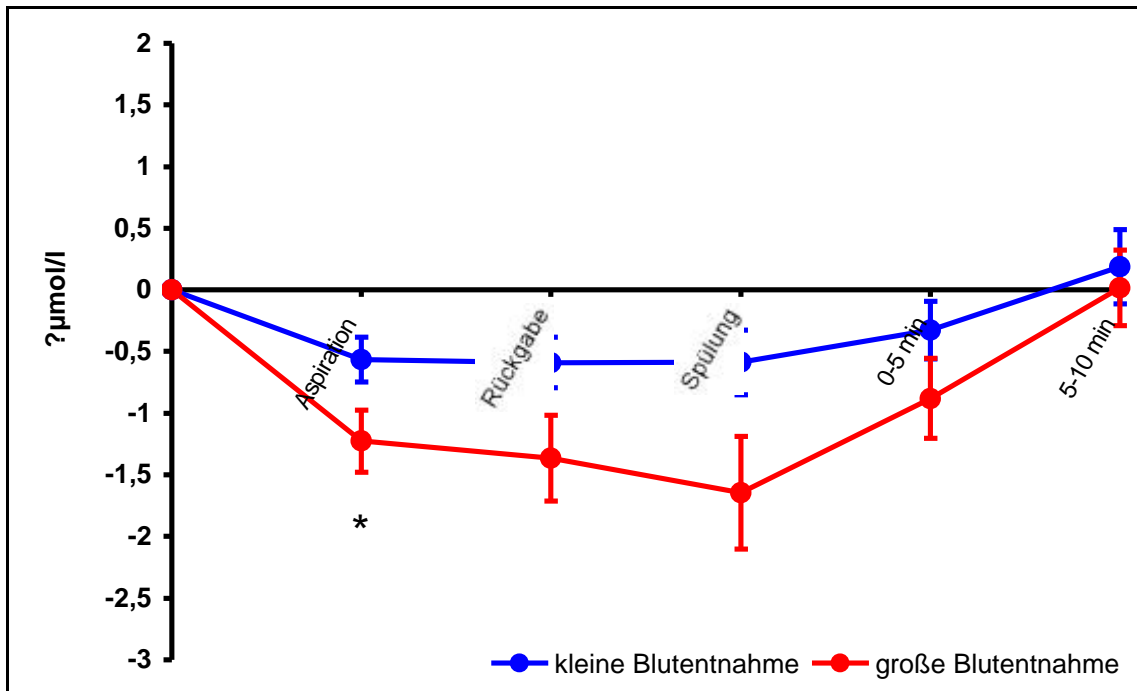


Abb. 18: tHb der großen und kleinen Blutentnahme im Vergleich

3.3.4 Zerebrales Blutvolumen (CBV)

große Blutentnahme:

Das zerebrale Blutvolumen war während der Aspirationsphase und darüber hinaus bis 5 Minuten nach Beendigung der Blutentnahmeprozedur signifikant niedriger als die Ausgangswerte.

Tabelle 9: Verlauf des CBV bei der großen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [ml/100g]	Standard- abweichung [ml/100g]	Standard- fehler [ml/100g]	Minimum [ml/100g]	Maximum [ml/100g]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Aspiration	-0,07	0,11	0,02	-0,57	0,05	43	p < 0,0001
Blutrückgabe	-0,08	0,15	0,02	-0,85	0,09	43	p = 0,0006
NaCl-Spülung	-0,10	0,20	0,03	-0,94	0,11	43	p = 0,0018
0 - 5 min	-0,05	0,14	0,02	-0,55	0,22	41	p = 0,015
5 - 10 min	0	0,11	0,02	-0,31	0,29	39	p = 0,99

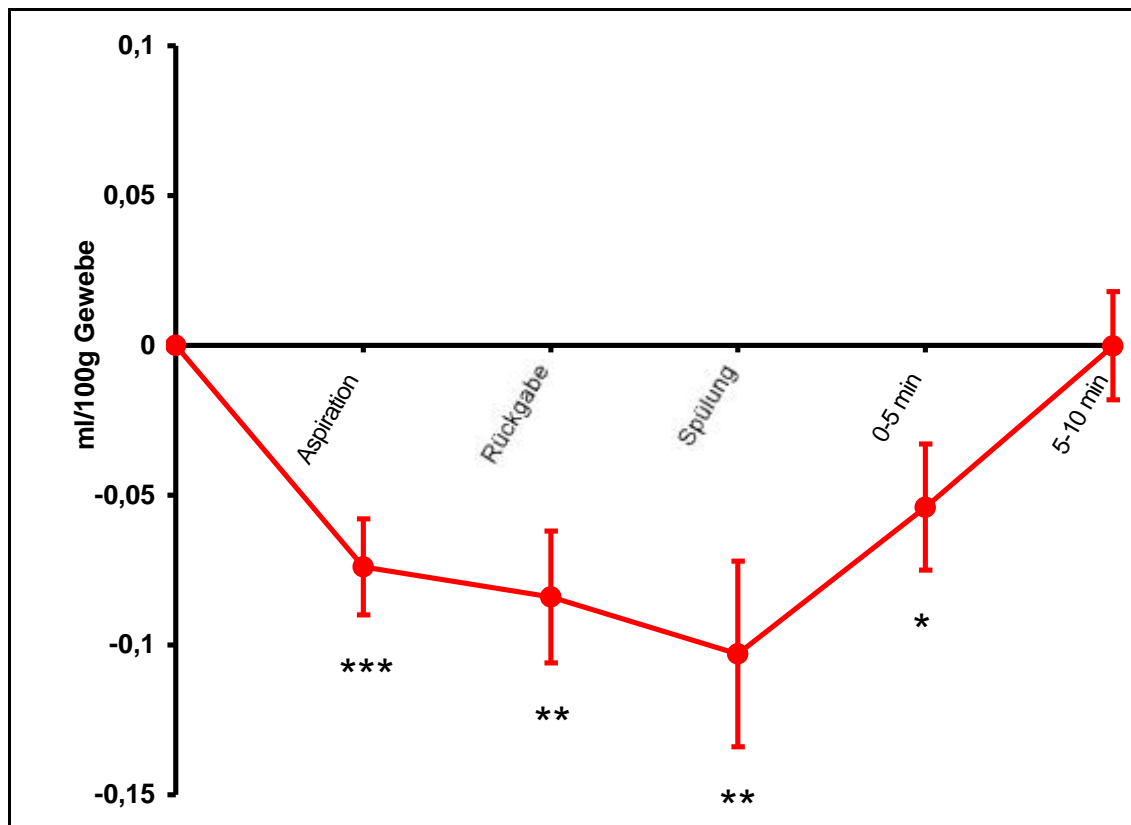


Abb. 19: CBV bei der großen Blutentnahme

kleine Blutentnahme:

Eine signifikante Abnahme des CBV war bei der Aspiration bis zur Spülung des Katheters zu verzeichnen.

Tabelle 10: Verlauf des CBV bei der kleinen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [ml/100g]	Standard- abweichung [ml/100g]	Standard- fehler [ml/100g]	Minimum [ml/100g]	Maximum [ml/100g]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Aspiration	-0,03	0,07	0,01	-0,22	0,09	41	p = 0,0026
Blutrückgabe	-0,04	0,08	0,01	-0,24	0,11	40	p = 0,0046
NaCl-Spülung	-0,04	0,1	0,02	-0,25	0,18	39	p = 0,023
0 - 5 min	-0,02	0,08	0,01	-0,26	0,15	37	p = 0,16
5 - 10 min	0,01	0,11	0,02	-0,24	0,23	37	p = 0,49

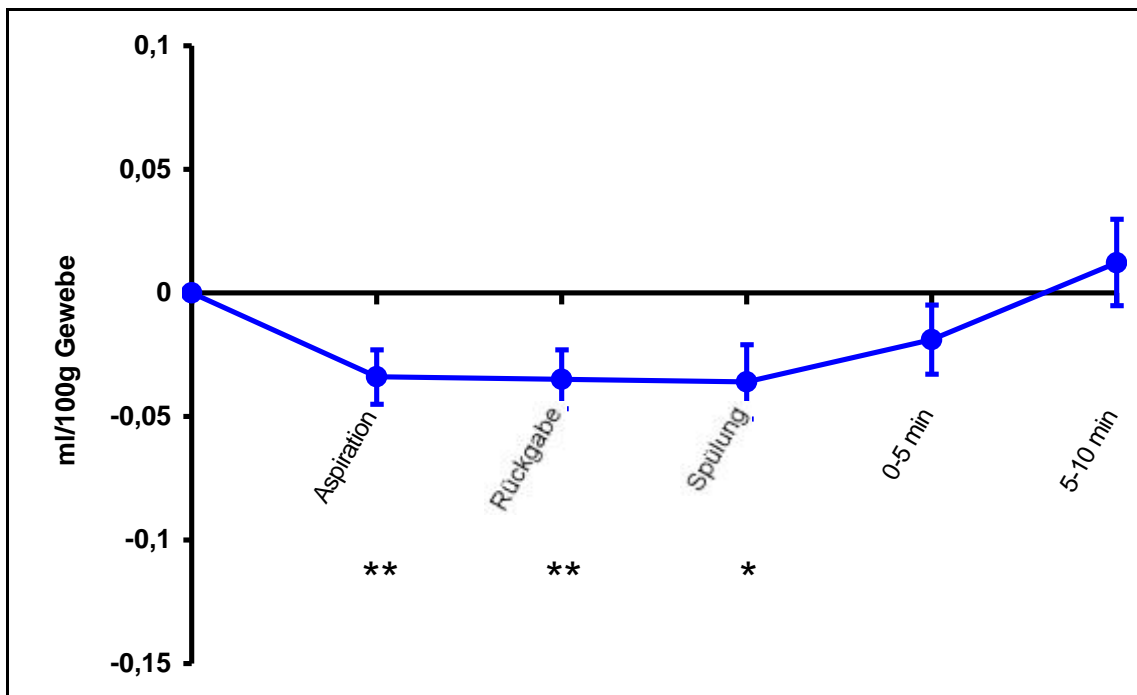


Abb. 20: CBV bei der kleinen Blutentnahme

Vergleich:

Der Unterschied zwischen beiden Blutentnahmen war nicht signifikant.

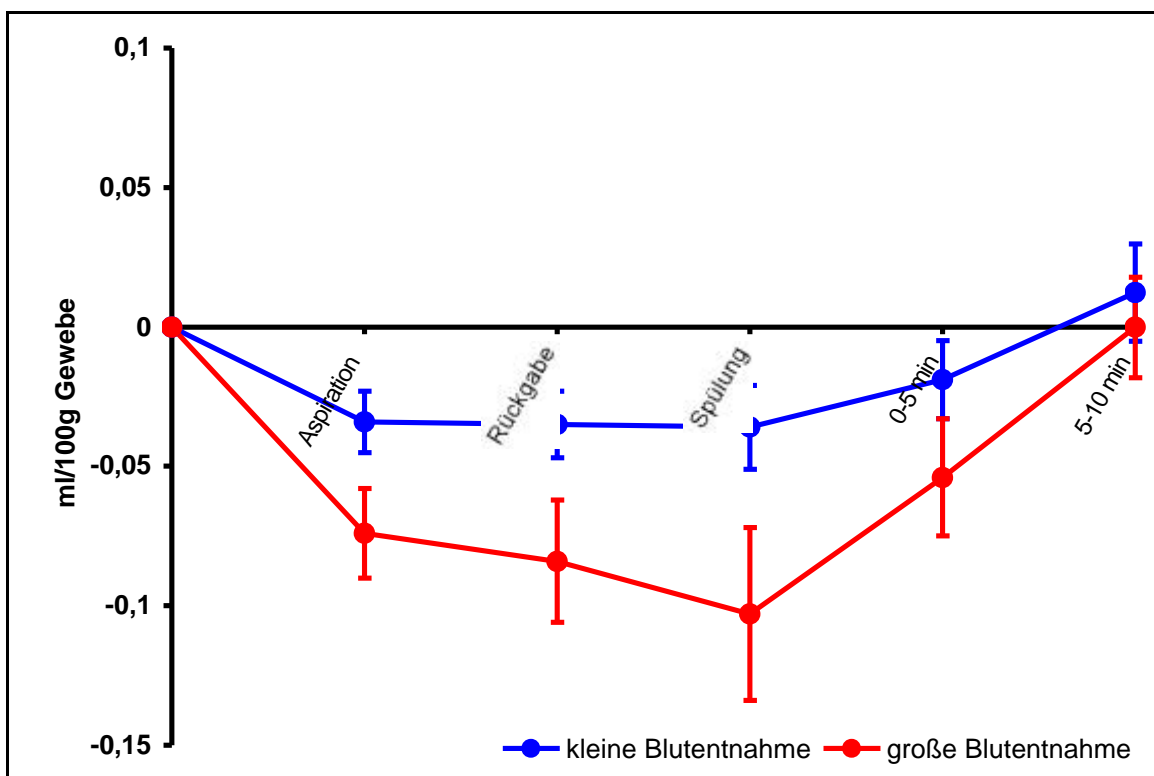


Abb. 21: CBV der großen und kleinen Blutentnahme im Vergleich

3.3.5 Hämoglobindifferenz (HbD)

große Blutentnahme:

Der Oxygenierungsindex zeigte einen signifikanten Abfall zu den Ausgangswerten während der Aspirationsphase bis in die Nachlaufphase hinein.

Tabelle 11: Verlauf der HbD bei der großen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Standard- abweichung [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Standard- fehler [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Minimum [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Maximum [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Fallzahl N	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Aspiration	-1,56	1,45	0,22	-5,81	3,21	43	$p < 0,0001$
Blutrückgabe	-1,93	2,17	0,33	-6,05	5,03	43	$p < 0,0001$
NaCl-Spülung	-2,22	3,12	0,48	-16,35	5,37	43	$p < 0,0001$
0 - 5 min	-0,84	2,60	0,41	-9,51	6,51	40	$p = 0,047$
5 - 10 min	-0,08	3,59	0,57	-5,99	11,76	39	$p = 0,89$

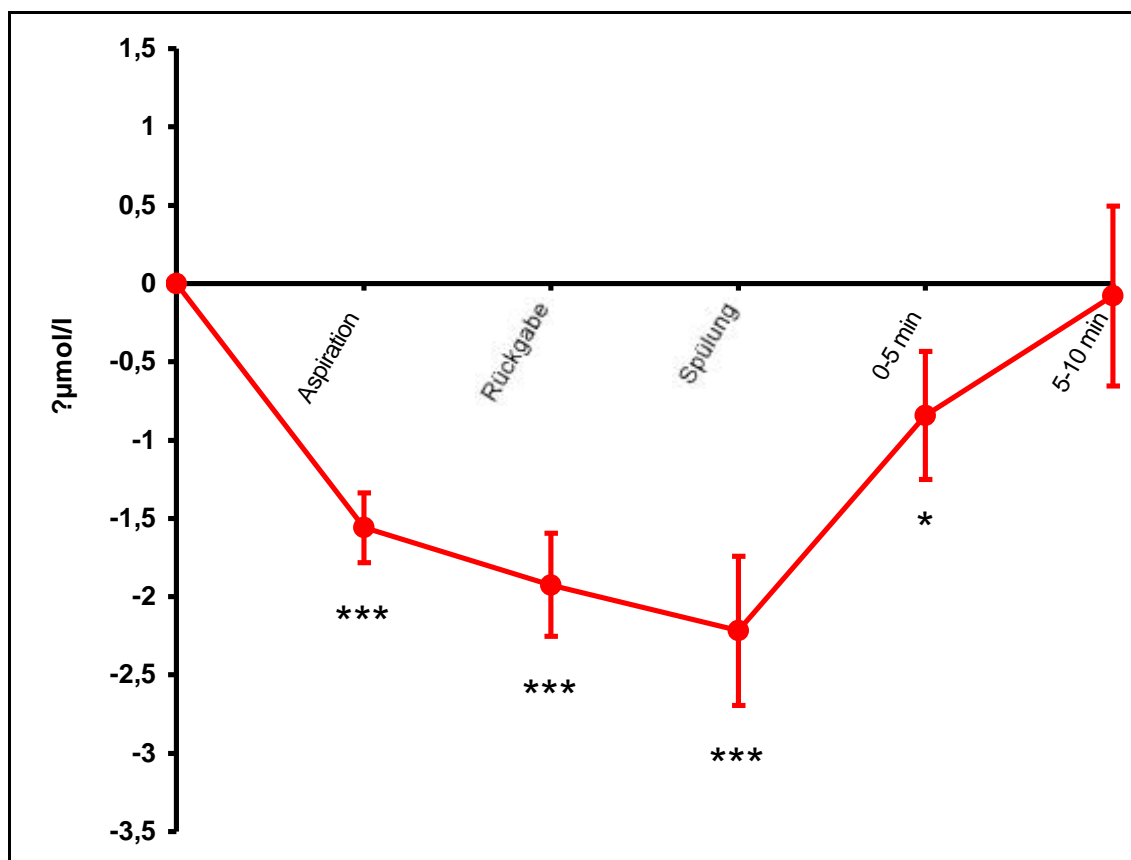


Abb. 22: HbD bei der großen Blutentnahme

kleine Blutentnahme:

Die HbD fiel signifikant während der Aspirationsphase ab und blieb signifikant bis zur Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung erniedrigt.

Tabelle 12: Verlauf der HbD bei der kleinen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Standard- abweichung [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Standard- fehler [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Minimum [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Maximum [$\Delta\mu\text{mol/l}$]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Aspiration	-0,88	1,21	0,19	-3,33	2,20	41	$p < 0,0001$
Blutrückgabe	-0,89	1,21	0,19	-3,52	2,65	40	$p < 0,0001$
NaCl-Spülung	-0,85	1,57	0,25	-3,68	2,84	39	$p = 0,0016$
0 - 5 min	-0,39	1,54	0,25	-4,68	2,95	37	$p = 0,14$
5 - 10 min	0,42	1,79	0,30	-3,69	4,51	37	$p = 0,17$

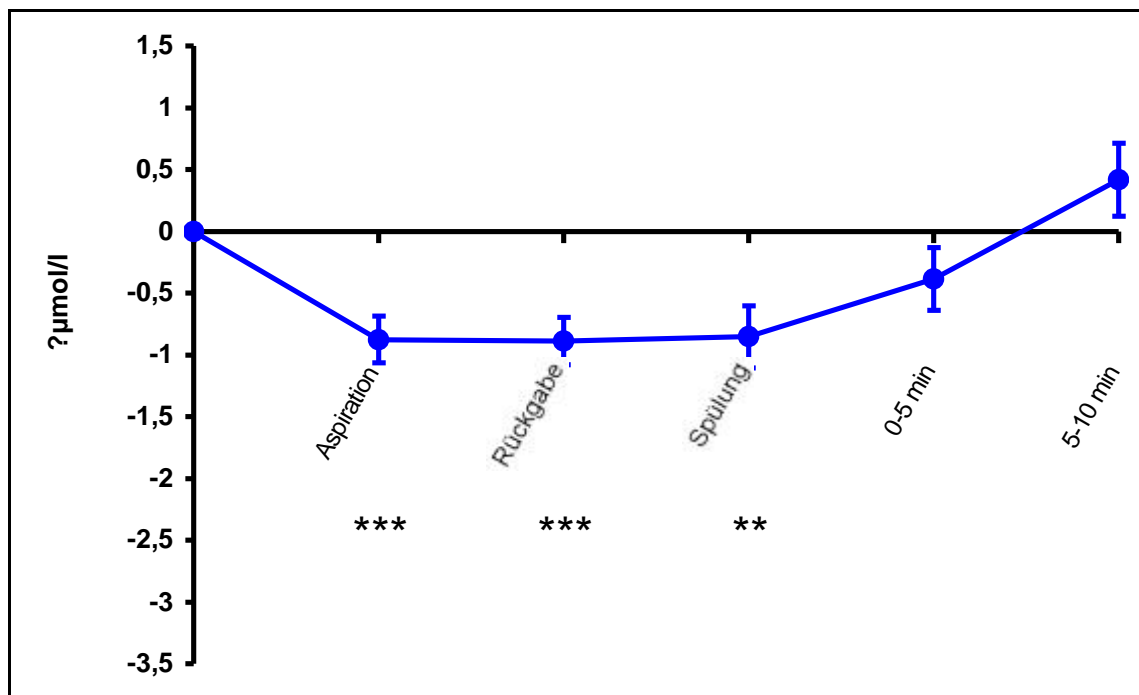


Abb. 23: HbD bei der kleinen Blutentnahme

Vergleich:

Der Vergleich zeigte bei der großen Blutentnahme einen signifikant stärkeren Abfall des Oxygenierungsindex während der Aspirationsphase. Dieser Unterschied hielt signifikant bis zu Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung an.

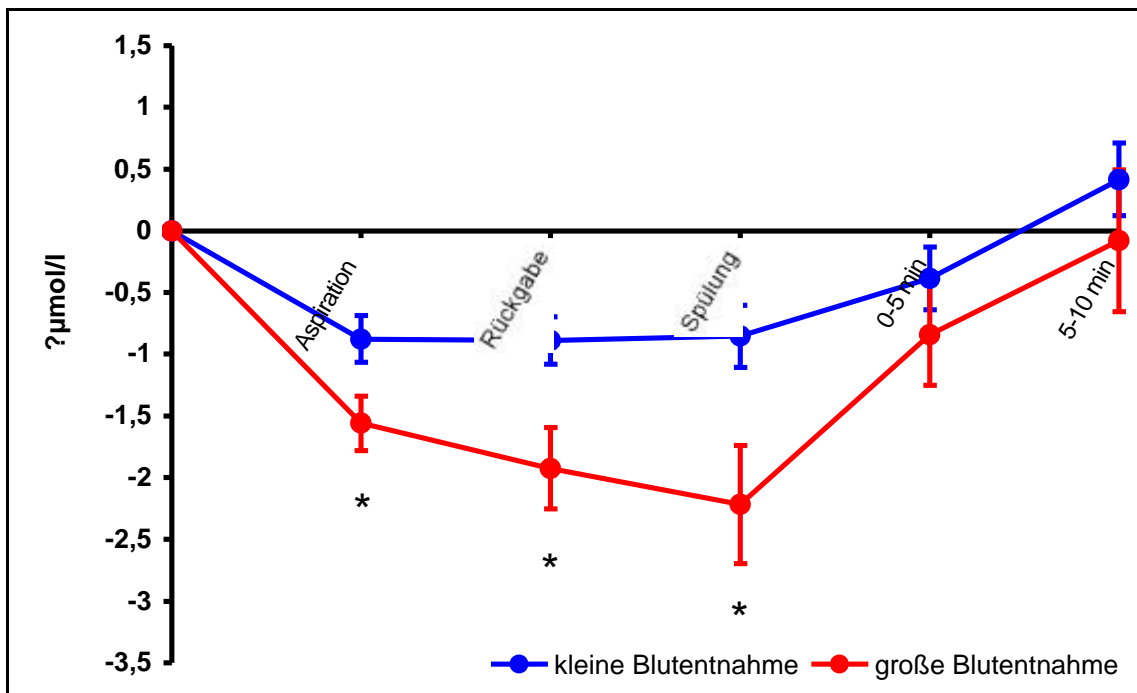


Abb. 24: HbD der großen und kleinen Blutentnahme im Vergleich

3.4 Vitalparameter

Nachfolgend werden die Ergebnisse der während der Blutentnahme aufgezeichneten Daten der Vitalparameter RR_{mittel} , HF, SAT, PO_2 und PCO_2 beschrieben.

3.4.1 Mittlerer arterieller Blutdruck (RR_{mittel})

Während der Blutentnahmephase konnte der über den NAK gemessene invasive, arterielle Blutdruck nicht aufgezeichnet werden, da das Messsystem diskonnektiert wurde. Abweichend von der übrigen Datenerhebung wurden als Baseline die Minuten 3 bis 1 vor der Blutentnahme gemittelt, und die statistische Auswertung der Blutdruckmittelwerte wurde erst 30 s nach der Blutentnahme begonnen.

Tab. 13: Übersicht über die zur weiteren Analyse gemittelten Zeitabschnitte des mittleren arteriellen Blutdruckes (A = große Blutentnahme, B = kleine Blutentnahme)

		Gesamtdauer	Mittelwerte
A + B	Vorlaufphase	10 Minuten	Minuten 3 bis 1 vor Blutentnahme
A	Blutentnahmephase	76 Sekunden	Erstellung nicht möglich
B	Blutentnahmephase	65 Sekunden	Erstellung nicht möglich
A + B	Nachlaufphase	10 Minuten	Sekunden 30 bis 300 nach Blutentnahme letzte 5 Minuten

große Blutentnahme:

Es zeigten sich keine signifikanten Änderungen.

Tabelle 14: Verlauf des RR_{mittel} bei der großen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [mmHg]	Standard- abweichung [mmHg]	Standard- fehler [mmHg]	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Vorlauf	36,3	5,5	0,9	23,5	51,2	42	-
30 s – 5 min	37,1	5,4	0,8	22,7	48,2	41	p = 0,1
5 - 10 min	36,5	5,8	0,9	25,5	50,1	39	p = 0,89

kleine Blutentnahme:

Es zeigte sich ein geringer aber signifikanter Anstieg.

Tabelle 15: Verlauf des RR_{mittel} bei der kleinen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [mmHg]	Standard- abweichung [mmHg]	Standard- fehler [mmHg]	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Vorlauf	36,6	6,8	1,2	24,0	50,1	35	-
30 s – 5 min	38,3	7,4	1,3	24,3	55,7	32	p = 0,014
5 - 10 min	38,2	7,9	1,4	26,2	58,0	32	p = 0,035

3.4.2 Herzfrequenz (HF)

große Blutentnahme:

Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz bei der Blutrückgabe und bei der Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung.

Tabelle 16: Verlauf der HF bei der großen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [bpm]	Standard- abweichung [bpm]	Standard- fehler [bpm]	Minimum [bpm]	Maximum [bpm]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Vorlauf	141,3	11,1	1,7	118,6	160,7	43	-
Aspiration	142	12,7	1,9	118,6	170,5	43	$p = 0,26$
Blutrückgabe	142,8	12,3	1,9	117,3	171,5	43	$p = 0,0087$
NaCl-Spülung	142,4	12,6	2,0	118,5	171,5	42	$p = 0,0189$
0 - 5 min	141,3	11,5	1,8	120,5	168,3	42	$p = 0,65$
5 - 10 min	140,9	11,4	1,8	116,2	163,6	40	$p = 0,96$

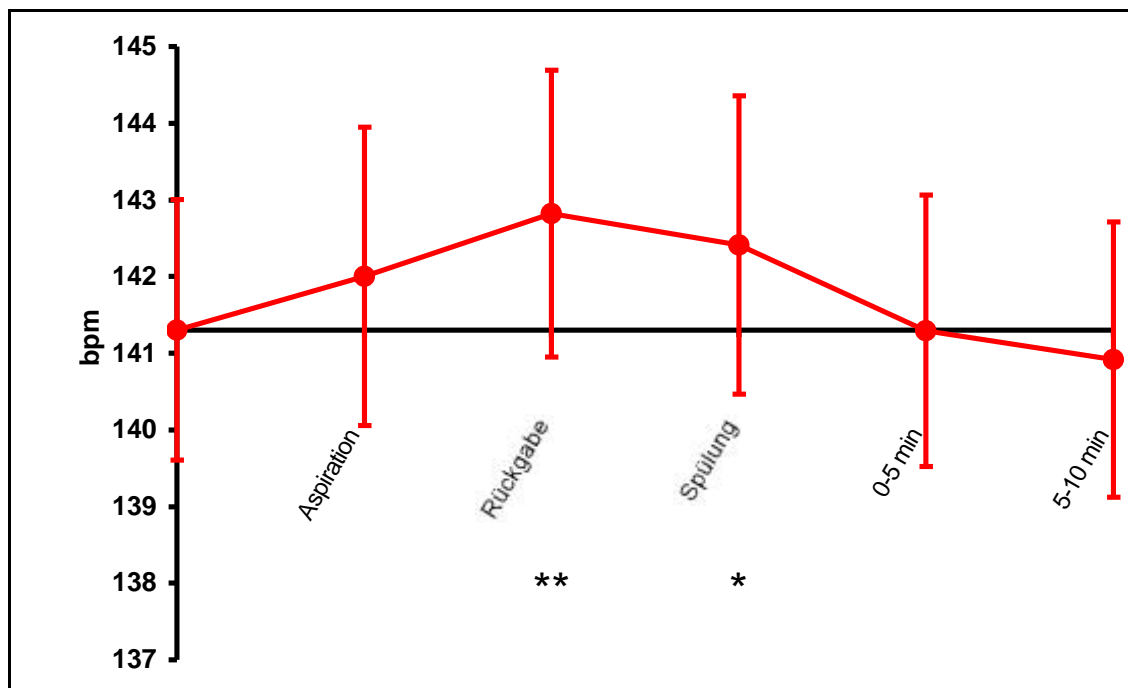


Abb. 25: HF bei der großen Blutentnahme

kleine Blutentnahme:

Im Vergleich zur Vorlaufphase zeigte sich ein signifikanter Herzfrequenzanstieg bei der Aspiration, der Mischblutrückgabe und der Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung.

Tabelle 17: Verlauf der HF bei der kleinen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [bpm]	Standard- abweichung [bpm]	Standard- fehler [bpm]	Minimum [bpm]	Maximum [bpm]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Vorlauf	141,6	11,1	1,8	119,7	170,0	40	-
Aspiration	143,0	11,0	1,7	122,0	174,5	40	p = 0,0003
Blutrückgabe	143,0	11,5	1,9	121,6	173,9	39	p = 0,0016
NaCl-Spülung	142,7	12,1	2,0	121,6	172,5	38	p = 0,0416
0 - 5 min	142,2	12,3	2,0	120,4	171,6	37	p = 0,07
5 - 10 min	141,2	11,5	1,9	118,5	171,3	37	p = 0,53

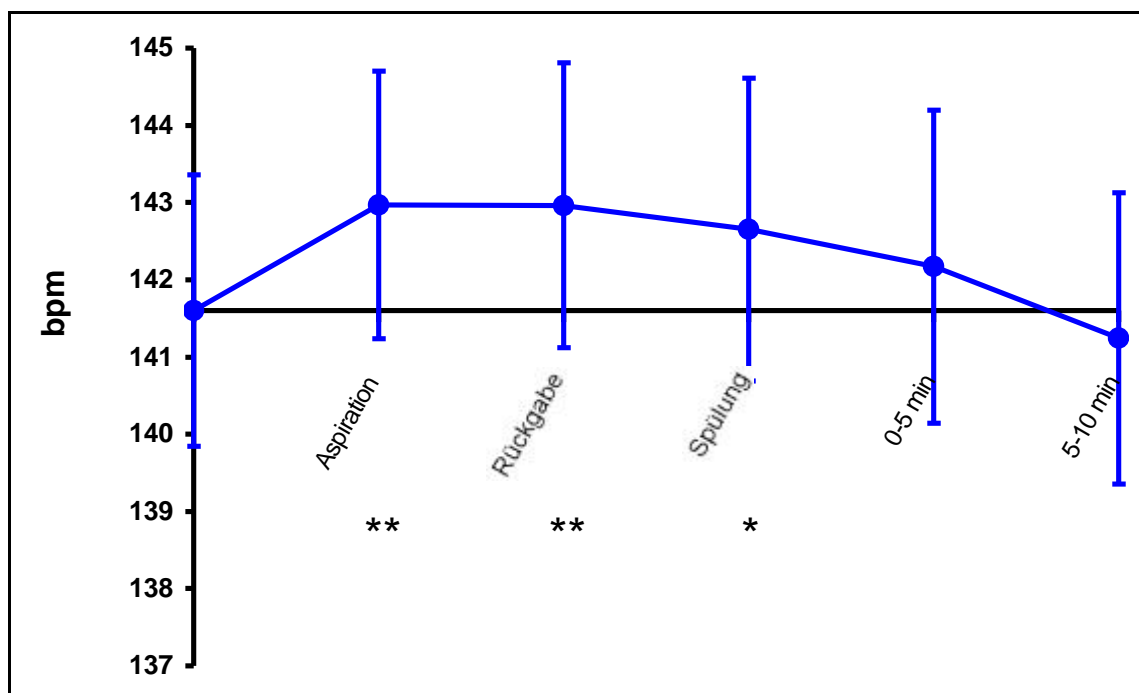


Abb. 26: HF bei der kleinen Blutentnahme

3.4.3 Sauerstoffsättigung (SAT)

große Blutentnahme:

Es zeigten sich keine signifikanten Änderungen.

Tabelle 18: Verlauf der SAT bei der großen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [%]	Standard- abweichung [%]	Standard- fehler [%]	Minimum [%]	Maximum [%]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Vorlauf	93,6	3,7	0,6	76,2	99,9	40	-
Aspiration	93,6	4,2	0,7	75,7	100,0	40	p = 0,84
Blutrückgabe	93,2	3,9	0,6	76,6	100,0	40	p = 0,07
NaCl-Spülung	93,5	4,0	0,6	75,5	100,0	40	p = 0,69
0 - 5 min	93,8	2,3	0,4	87,7	99,8	39	p = 0,22
5 - 10 min	93,6	2,3	0,4	87,9	99,0	38	p = 0,18

kleine Blutentnahme:

Es zeigten sich keine signifikanten Änderungen im Vergleich zur Vorlaufphase.

Tabelle 19: Verlauf der SAT bei der kleinen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [%]	Standard- abweichung [%]	Standard- fehler [%]	Minimum [%]	Maximum [%]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Vorlauf	94,0	1,8	0,3	89,9	96,8	37	-
Aspiration	93,8	2,6	0,4	87,5	99,3	37	0,4
Blutrückgabe	93,6	3,0	0,5	85,3	99,0	36	0,26
NaCl-Spülung	93,7	3,0	0,5	81,5	97,8	35	0,35
0 - 5 min	93,5	2,4	0,4	87,1	97,7	34	0,33
5 - 10 min	93,8	2,1	0,4	90,1	97,6	34	0,32

3.4.4 Sauerstoffpartialdruck (PO₂)

große Blutentnahme:

Es konnten keine signifikanten Änderungen gezeigt werden.

Tabelle 20: Verlauf des PO₂ bei der großen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [mmHg]	Standard- abweichung [mmHg]	Standard- fehler [mmHg]	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Vorlauf	62,1	13,3	2,3	29,9	97,4	33	-
Aspiration	60,9	15,7	2,7	20,1	98,9	33	p = 0,29
Blutrückgabe	60,9	15,6	2,7	26,7	101,2	33	p = 0,22
NaCl-Spülung	60,7	15,5	2,7	24,6	99,0	33	p = 0,2
0 - 5 min	62,9	14,9	2,6	43,0	121,7	32	p = 0,84
5 - 10 min	63,5	17,1	3,0	41,7	136,0	32	p = 0,88

kleine Blutentnahme:

Auch hier ließen sich keine signifikanten Änderungen darstellen.

Tabelle 21: Verlauf des PO₂ bei der kleinen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [mmHg]	Standard- abweichung [mmHg]	Standard- fehler [mmHg]	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Vorlauf	67,4	20,8	3,9	39,1	152,6	28	-
Aspiration	67,8	21,6	4,1	33,5	153,5	28	p = 0,56
Blutrückgabe	67,7	21,7	4,1	33,5	153,5	28	p = 0,7
NaCl-Spülung	67,6	21,7	4,1	34,8	153,5	28	p = 0,81
0 - 5 min	69,8	21,5	4,1	41,5	154,1	27	p = 0,25
5 - 10 min	70,0	21,7	4,2	41,0	155,3	27	p = 0,33

3.4.5 Kohlendioxidpartialdruck (PCO₂)

große Blutentnahme:

Es konnten keine signifikanten Änderungen beobachtet werden.

Tabelle 22: Verlauf des PCO₂ bei der großen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [mmHg]	Standard- abweichung [mmHg]	Standard- fehler [mmHg]	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Vorlauf	45,9	8,0	1,3	30,7	68,7	37	-
Aspiration	45,8	8,1	1,3	30,9	69,7	37	p = 0, 5
Blutrückgabe	45,8	8,0	1,3	31,8	70,7	37	p = 0,96
NaCl-Spülung	45,8	8,0	1,3	31,8	71,6	37	p = 0,9
0 - 5 min	45,3	7,8	1,3	32,4	72,1	36	p = 0,66
5 - 10 min	45,6	8,1	1,4	31,2	71,2	35	p = 1,0

kleine Blutentnahme:

Es waren keine signifikanten Änderungen des PCO₂ zu beobachten.

Tabelle 23: Verlauf des PCO₂ bei der kleinen Blutentnahme

Blutentnahme- phase	Mittelwert [mmHg]	Standard- abweichung [mmHg]	Standard- fehler [mmHg]	Minimum [mmHg]	Maximum [mmHg]	Fallzahl n	Signifikanz i. Vgl. zur Baseline
Vorlauf	43,8	7,7	1,4	28,5	68,0	31	-
Aspiration	43,6	7,6	1,4	28,5	67,5	31	p = 0,28
Blutrückgabe	43,6	7,6	1,4	28,5	67,5	31	p = 0,37
NaCl-Spülung	43,6	7,6	1,4	28,5	67,5	31	p = 0,41
0 - 5 min	42,9	7,2	1,3	27,6	66,6	30	p = 0,11
5 - 10 min	42,8	7,7	1,4	22,1	68,0	30	p = 0,3

4. Diskussion

Blutentnahmen aus einem NAK induzieren bei sehr kleinen Frühgeborenen eine Reduktion des zerebralen Blutvolumens und der Oxygenierung des Hirngewebes während der Prozedur. Diese Studie zeigt, dass dieser Effekt vom Probenvolumen abhängt und durch ein kleineres Blutentnahmevolumen vermindert werden kann. Dennoch führt auch die Entnahme von nur 0,2 ml Blut für Analysezwecke zu einer deutlich signifikanten Reduktion des zerebralen Blutvolumens und der zerebralen Oxygenierung.

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Die Reduktion des O₂Hb bei der großen Blutentnahme während der Aspirationsphase lässt als Ursache am ehesten eine Art „steal-effect“ durch die Entnahme sauerstoffgesättigten Blutes aus der Aorta distal des Abgangs der hirnversorgenden Arterien postulieren. Die Tatsache, dass die Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins zu keiner Zeit der Blutentnahmeprozedur eine signifikante Änderung zum Ausgangsniveau aufwies, unterstützt diese These. Die sich anschließende Rückgabe eines Teils des Blutes in Form des Mischblutes führte nicht zu einer sofortigen Normalisierung der Oxygenierung, sondern im Gegenteil zu einem weiter zunehmenden Abfall des oxygenierten Hämoglobins. Diese Beobachtung legt wiederum die Vermutung nahe, dass noch andere Ursachen als Grund für den zerebralen Oxygenierungsabfall in Betracht zu ziehen sind.

Das Gesamthämoglobin und das als Funktion proportional davon abhängige zerebrale Blutvolumen zeigen die gleichen signifikanten Abfälle von der Baseline während der Blutentnahmeprozedur. Während der Aspirationsphase kam es zu einer Abnahme des CBV um 0,07 ml/100g Hirngewebe entsprechend 2-4% des gesamten CBV, wenn man ein absolutes CBV von 2-4 ml/100g Hirngewebe zugrundelegt [72]. Durchschnittlich war der Abfall vom Ausgangsniveau mit 0,1 ml/100g Hirngewebe, entsprechend 2,5-5 % des CBV, am Ende der Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung am größten. Da das CBV sich abhängig vom O₂Hb und HHb darstellt, war dessen Abnahme während der

Blutentnahmeprozedur bei unverändertem HHb vor allem der Reduktion des O₂Hb zuzuschreiben. Diese signifikante Abnahme hielt demnach analog der O₂Hb-Konzentrationsänderung bis in die Nachlaufphase reichend an. Das CBV weist zusätzlich eine Abhängigkeit vom zerebralen Gefäßtonus, vom zentralen Venendruck und möglicherweise auch von der Rekrutierung von Kapillaren auf. Der zerebrale Gefäßtonus schien, neben dem Entzug von Erythrozyten, als weitere Ursache für die Reduktion des CBV besonders relevant zu sein, da sich dieser offensichtlich auch auf den beobachteten Abfall des zerebralen Oxygenierungsindex HbD auswirkte.

Eine deutlich signifikante Reduktion des HbD, welcher als Differenz aus O₂Hb und HHb Änderungen des CBF eher widerspiegelt als das tHb [72], konnte während der Aspirationsphase und auch noch während der Mischblutrückgabe und Spülung mit NaCl dokumentiert werden. Dies könnte durch eine Vasokonstriktion verursacht sein, die eine Reduktion des CBF zur Folge hätte. Diese tritt physiologischerseits bei einem plötzlichen Blutdruckanstieg auf, welcher wiederum durch eine rasche, arterielle Volumengabe, wie sie im Rahmen der Mischblutrückgabe und Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung vorkommt, induziert worden sein kann [12]. Auch ein gesteigerter Sauerstoffverbrauch oder eine gesteigerte Sauerstoffextraktion kann bei vermindertem CBF und gleichbleibendem Sauerstoffbedarf zu einem Abfall des HbD durch eine relative Abnahme des O₂Hb führen. Dies würde aber einen Anstieg des HHb erwarten lassen, den wir so nicht nachweisen konnten. Eine vermehrte Sauerstoffextraktion aus dem Blut war demnach, wenn vorhanden, als allenfalls sehr gering anzunehmen und schien als Ursache für die Reduktion des HbD von untergeordneter Bedeutung zu sein. Letztendlich muss der akute, relativ hohe Volumenentzug als Auslöser für die Abnahme der zerebralen Durchblutung und insbesondere des zerebralen Blutflusses angesehen werden. Lott et al. hatten dopplersonographisch die Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri anterior während Blutentnahmen aus einem NAK gemessen [36]. Insbesondere bei hoher Position des NAK (Th 6-10), wie sie auch in der vorliegenden Studie Anwendung fand, nahm die Blutflussgeschwindigkeit bei Aspiration von 2 ml über 20 Sekunden ab und bei

Injektion der gleichen Menge über 20 Sekunden im Vergleich zum Ausgangsniveau zu. Letzteres ließe sich möglicherweise durch die im Vorfeld diskutierte Vasokonstriktion ausgelöst durch die Volumengabe erklären. Der Nachlauf im Anschluss an die Blutentnahmeprozedur wurde nicht erfasst. Diese Studie unterstützte unsere Vermutung, dass es initial während der Aspirationsphase zu einem reduzierten CBF durch den Volumenentzug kommt. Ob die anhaltende Reduktion von O₂Hb und insbesondere HbD über die Blutentnahmeprozedur hinaus durch das Fehlen des kompletten Ersatzes des entnommenen Blutvolumens bedingt war, oder ob andere Mechanismen wie die diskutierte Vasokonstriktion die Hauptrolle dafür spielten, blieb unklar.

Dass der Volumenverlust eine hämodynamische Relevanz haben könnte, legte indirekt der Herzfrequenzanstieg nahe, welcher während der Blutrückgabe signifikant eintrat und bis zur Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung signifikant anhielt. Er reflektierte möglicherweise eine leicht zeitverzögerte, kompensatorische Antwort auf den akuten Blutvolumenentzug. Dieser systemische Mechanismus kann zu einer Reduktion des CBV und CBF beitragen.

Eine direkte Aussage zur Hämodynamik wiedergegeben durch das arteriell bestimmte Blutdruckverhalten der Frühgeborenen während der Blutentnahme konnte aufgrund des Versuchsaufbaus auch in dieser Studie nicht getroffen werden. Es zeigten sich keine signifikanten Blutdruckschwankungen nach der Blutentnahmeprozedur im Vergleich zum Ausgangswert. Weiterhin nicht ausgeschlossen waren jedoch Veränderungen während der Prozedur selbst, die wie erwähnt nicht abgebildet werden konnten. Diesbezüglich konnten Butt et al. arterielle Bolusinjektionen dopplersonographisch unter kontinuierlicher Blutdruckmessung beobachten. Sie untersuchten vier neugeborene Kinder, denen sowohl ein Katheter mit Messsystem in die A. radialis als auch über die Nabelarterie gelegt worden waren. Sie beschrieben einen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks, wenn eine Bolusinjektion über den einen Katheter mit einer Geschwindigkeit von 0,5-1 ml/s und die Blutdruckmessung über den jeweils anderen Katheter erfolgte. Des Weiteren erzeugten diese Bolusgaben in den NAK einen retrograden Blutfluss im Aortenbogen und

in der A. carotis communis respektive in der deszendierenden Aorta, die die Untersucher mittels Dopplersonographie als Mikrobläschen im Blutstrom visualisierten. Mit Geschwindigkeiten von 0,1 - 0,2 ml/s waren diese Phänomene vermeidbar [12]. Butt et al. erklärten dies mit einer Drucktransmission über das Gefäßsystem, deren Ausprägung abhängig vom Injektionsvolumen und der Injektionsgeschwindigkeit war. In Kenntnis der genannten Studie injizierten wir zwar unter standardisierten Bedingungen gleichmäßig 0,05 ml Mischblut beziehungsweise 0,1 ml physiologische Kochsalzlösung pro Sekunde. Bei der Injektion des Mischblutes und der physiologischen Kochsalzlösung in unserer Studie handelte es sich jedoch mit insgesamt 2,2 ml um ein größeres Volumen als bei der Volumengabe von 0,5 - 1 ml bei den Messungen von Butt et al., so dass ein Effekt auf die Hämodynamik des Kindes weiterhin möglich war. Ein Umkehrschluss dieser Studie von der Volumengabe auf die Entnahme von Volumen, welche demnach einen Blutdruckabfall bedingen würde, ist so sicherlich nicht statthaft, muss aber diskutiert werden. Auch lässt sich der Einfluss der Volumengabe auf die zerebrale Oxygenierung nicht abschließend beurteilen. Wie schon zuvor erläutert, kann ein möglicherweise unregistrierter Blutdruckanstieg über Vasokonstriktion die von uns beobachtete anhaltende Reduktion des HbD erklären. Es kann spekuliert werden, ob dies durch Reduktion der Injektionsgeschwindigkeit von Mischblut und physiologischer Kochsalzlösung im Rahmen der Blutentnahmeprozedur vermieden werden könnte.

Insgesamt konnten wir eine deutliche Übereinstimmung der Ergebnisse dieser Studie mit der vorausgegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe feststellen [48]. Den Grund für eine Reduktion von O₂Hb, CBV und HbD sahen wir zunächst neben dem Volumenverlust zusätzlich im Auftreten einer möglichen Vasokonstriktion im zerebralen, arteriellen Gefäßsystem als Folge hämodynamischer Kompensationsmechanismen. Letztere wurde möglicherweise durch die relativ große Volumengabe nach der Blutentnahme noch verstärkt und äußerte sich im Fortbestehen der signifikanten Effekte über die Blutentnahmeprozedur hinaus. Insgesamt wurde bei fast allen Parametern das Ausgangsniveau nach 10 Minuten Nachlaufphase wieder erreicht. Inwieweit

ein gestörtes Reaktionsmuster der hämodynamischen Autoregulation bei unreifem Gefäßendothel sehr kleiner Frühgeborener eine Rolle spielt, kann nicht hinreichend beurteilt werden.

4.2 Vergleich der beiden Blutentnahmevolumina

Die Gesamtentnahmevolumina der beiden Blutentnahmen differierten um 45% mit einem absoluten Aspirationsvolumen von 3,3 ml bei der großen und 1,8 ml bei der kleinen Blutentnahme.

Bemerkenswerterweise zeigte sich, dass auch die Entnahme von effektiv lediglich 0,2 ml bei der kleinen Blutentnahme zu einer deutlich signifikanten Reduktion des O₂Hb und der HbD während der Aspirationsphase führte, welche allerdings kürzer anhielt. Der Effekt beider Blutentnahmevolumina unterscheidet sich darin, dass nach geringerem Volumenentzug der Konzentrationsabfall des O₂Hb und der HbD kürzer und der Konzentrationsabfall im Vergleich beider Aspirationsvolumina signifikant schwächer war.

Das CBV zeigte einen Verlauf mit fast identischen Signifikanzen. Es weicht insofern ab, als eine Reduktion des zerebralen Blutvolumens im direkten Vergleich während beider BlutentnahmeprozEDUREN nicht signifikant war.

Bei der Interpretation der Tatsache, dass ein äußerst geringer Volumenentzug von effektiv nur 0,2 ml ebenfalls einen deutlich signifikanten Abfall der oben genannten Parameter hervorruft, muss die vorher notwendige Entnahme von 1,6 ml Mischblut zur Reinigung des Kathetersystems beachtet werden. Diese ist auch bei noch so kleinen, effektiven Entnahmevolumina notwendig, um verlässliche Messwerte des Analysenblutes zu erhalten [15].

Offensichtlich ist allerdings der geringere Volumenentzug dafür verantwortlich, dass ein rascheres Wiedererreichen des Ausgangsniveaus der oxygenierten Hämoglobinkonzentration sowie des CBV und der Hämoglobindifferenz als vergleichsweise valider Repräsentant des CBF ermöglicht wird. Der Verlauf scheint daher durch die Volumengabe nach Beendigung der Aspirationsphase nicht so stark beeinflusst zu sein. Die weiter oben geäußerte Vermutung, es könne sich bei den bis in die Nachlaufphase reichenden, signifikanten Effekten um Kompensationsmechanismen eines zerebralen Blutdruckanstieges nach

Mischblutrückgabe und Katheterspülung handeln, wird somit entkräftet, da die Volumengabe bei großer und kleiner Blutentnahme mit 2,2 ml identisch war. Vielmehr gestützt wird die These, dass der unterschiedliche Volumenentzug auch für die unterschiedlichen Effekte hinsichtlich Stärke sowie Dauer der Konzentrationsänderungen ausschlaggebend ist.

Nicht zu erklären war der leichte aber signifikante Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks bis 10 Minuten nach Beendigung der Blutentnahme bei der kleinen Blutentnahme. Bei der großen Blutentnahme zeigte sich während der gesamten Beobachtungszeit keine signifikante Änderung.

Die anderen Vitalparameter wie die Sauerstoffsättigung sowie die transcutan gemessenen Werte für PO_2 und PCO_2 zeigten keine signifikanten Änderungen. Zusammenfassend ließ sich nachweisen, dass ein geringerer Blutvolumenentzug zwar auch zu einer signifikanten Reduktion der oxygenierten Hämoglobinkonzentration, des zerebralen Blutvolumens und der zerebralen Oxygenierung führt, dieser Effekt allerdings schwächer und kürzer anhaltend ausfällt, als bei der Entnahme eines größeren Blutvolumens.

4.3 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Die Beantwortung der Frage, ob der bewiesene Abfall des CBV und der zerebralen Oxygenierung während der Blutentnahme aus dem NAK von klinischer Relevanz ist und somit einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung von Hirnblutung und PVL des kleinen Frühgeborenen darstellt, war nicht Aufgabe dieser Studie. Zwar erfolgen die Blutentnahmen aus dem NAK in den ersten Lebenstagen und liegen damit genau in der Zeit, in der die Inzidenz für Hirnblutungen bei Frühgeborenen am höchsten ist. Ob der in diesem Zusammenhang von uns aufgezeigte Effekt des Abfalls der zerebralen Sauerstoffversorgung nach Blutentnahmen aus einem NAK in hoher Position den gleichen Stellenwert wie die eingangs erwähnten Risikofaktoren hat, bleibt offen.

Der Abfall des CBF lässt auf Fluktuationen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit schließen und ist neben Blutdruckschwankungen ein relevanter Faktor bei der Entwicklung von Hirnblutungen, besonders bei

beatmeten Frühgeborenen mit RDS. Dies wurde von Miall-Allen [39] und Perlmann et al. [42] beschrieben. Aufgrund des beschriebenen Versuchsaufbaus war eine Aussage zum Blutdruckprofil und möglichen Blutdruckschwankungen während der Blutentnahmen nicht möglich. In der Nachlaufphase konnten allerdings keine überzeugenden Unterschiede im Vergleich zur Vorlaufphase festgestellt werden. Einen indirekten Hinweis auf hämodynamische Veränderungen mit möglichen Kompensationsmechanismen gab allerdings die signifikant erhöhte Herzfrequenz während der Blutentnahme bei beiden Messreihen. In absoluten Werten ausgedrückt erscheint diese Änderung aus Sicht der klinischen Praxis mit einer durchschnittlichen Erhöhung um 1,5 Schläge pro Minute bei der großen respektive 1,4 Schläge pro Minute bei der kleinen Blutentnahme eher schwach ausgeprägt.

Die mögliche Bedeutung einer Kreislaufreaktion im Zusammenhang mit zerebralen Hämorrhagien wird durch eine experimentelle Studie von Goddard-Finegold et al. beschrieben [26]. An neugeborenen Beaglen konnte demonstriert werden, dass ein akuter Blutverlust gefolgt von einer Volumenexpansion den wirkungsvollsten Auslöser einer Hirnblutung darstellt. Die Hunde wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe wurde einer Volumenexpansion von 15% unterzogen, die zweite Gruppe einem Volumenentzug, der eine Hypotension induzierte mit anschließender Reinfusion des entnommenen Volumens, und die dritte Gruppe einem gleichen Volumenentzug ohne nachfolgende Reexpansion. 3 der 4 Hunde der zweiten Gruppe entwickelten ausgedehnte Hirnblutungen. Dagegen konnten in der ersten und dritten Gruppe nur mikroskopisch sichtbar, subependymale Blutungen bei zweien beziehungsweise einem von je 4 Welpen nachgewiesen werden. Die Erklärung deckt sich mit Beobachtungen an Frühgeborenen, die initial auf einen akuten Blutverlust mit Tachykardie sowie Hypotension reagieren. Wenn die kardialen Kompensationsmechanismen versagen und sich eine Azidose einstellt, kann es zu einer Verstärkung der Hypotension durch eine Bradykardie kommen. An diesem Punkt reagiert das Neugeborene mit einer peripheren Vasokonstriktion und einer Dilatation der Gefäße von Gehirn und Myokard. Wird unter diesen Bedingungen Volumen gegeben, führt dies

pathophysiologisch zu einem übernormalen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks. Bei den neugeborenen Beaglen der zweiten Gruppe konnte ein erhöhter mittlerer arterieller Blutdruck bis zu 70 Minuten nach der Volumengabe dokumentiert werden. Wie Untersuchungen am neugeborenen Pavian belegen, kommt es ferner zu einem überschüssenden Anstieg des Blutflusses im Gehirn, wenn eine schnelle Wiederherstellung des Blutdruckes nach einer akuten, durch Blutverlust induzierten Hypotension erfolgt [24]. Volumenexpansion bei maximal dilatierten, zerebralen Gefäßen, in Kombination mit unreifen Gefäßen der germinalen Matrix könnte demnach in der Genese von Blutungen eine große Rolle spielen.

Zwar folgt der Ablauf der Blutentnahmeprozedur aus einem NAK der gleichen Sequenz aus akutem Blutverlust sowie einer sich anschließenden Volumenexpansion, wie sie bei den experimentellen Ansätzen vorkam, doch werden vergleichsweise geringe Volumina mit weniger als 4 % des Gesamtblutvolumens entzogen.

Die klinische Relevanz dieser Studie steht vielmehr in Zusammenhang mit der Umgehensweise mit Blutentnahmen bei sehr kleinen Frühgeborenen und mit der Sensibilisierung der beteiligten Personen hinsichtlich der resultierenden Effekte auf die zerebrale Sauerstoffversorgung. Unsere Studie konnte zeigen, dass die Reduktion des Blutentnahmevolumens und damit vergesellschaftet der Entnahmehäufigkeit diese vermeintlich negativen Effekte vermindern kann.

Bedauerlicherweise sind der Wahl des zur Analyse notwendigen Blutvolumens enge Grenzen gesetzt. Labortechnische Vorgaben zur Bestimmung aller benötigten Laborparameter der großen Blutentnahme setzten bei dieser Studie ein Mindestvolumen des Analysenblutes von 1,7 ml voraus. Auf die Bedeutung des ausreichend großen Mischblutvolumens zum Erhalt verlässlicher Laborergebnisse wurde bereits hingewiesen [15]. Soll nun der Forderung nach Reduktion des Aspirationsvolumens entsprochen werden, um einer signifikanten Änderung der zerebralen Oxygenierung bei Blutentnahmen aus einem NAK vorzubeugen, so müssen die Grenzen des nötigen Gesamtentnahmevolumens neu evaluiert werden, ohne dabei Kompromisse bei der Qualität der Analysenergebnisse einzugehen. Während bei der

Reduzierung des Mischblutvolumens wenig Handlungsspielraum besteht, scheint diese bei der Menge des Analysenblutes eher möglich. Sowohl eine verbesserte, labortechnische Ausstattung als auch engagiertes Personal sind notwendig, um dieses Ziel zu erreichen. Da die Durchführung von Laboruntersuchungen in den Zentrallaboratorien großer Kliniken vorwiegend ökonomisch und somit auf die Abwicklung einer Vielzahl an Untersuchungen in möglichst kurzer Zeit orientiert ist, sind viele labortechnische Angestellte mit der Analyse entsprechend kleiner Mengen, wie man sie nach Blutentnahmen von sehr kleinen Frühgeborenen erhält, nicht vertraut. Spezielle Schulungen und Motivationshilfen könnten neben der entsprechenden technischen Ausstattung eine weitere Volumenreduktion erreichen.

Bleibt die Frage nach weiteren Optimierungsmöglichkeiten der Blutentnahme bei Frühgeborenen.

Überlegungen, der Anlage eines NAK die eines NVK vorzuziehen, um das nötige Analysenblut dem venösen Pool zu entziehen [6], oder die tiefe Position des NAK zu wählen, um so eine größere Distanz zu den gehirnversorgenden Arterien zu gewinnen [36], waren nicht erfolgreich. Bray et al. konnten mittels NIRS zeigen, dass die Blutentnahme aus einem NVK eine deutlich stärkere Abnahme des CBV und der HbD im Vergleich zu der Blutentnahme aus einem NAK hervorruft [6]. Lott et al. hatten dopplersonographisch die Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri anterior während Volumenentnahme und Volumengabe aus einem NAK gemessen [36]. Zwar waren die Änderungen der Blutflussgeschwindigkeit, das heißt eine Abnahme während Volumenentzug und eine Zunahme während Volumengabe, bei der tiefen Position des NAK (L 3) tatsächlich weniger ausgeprägt als bei der hohen Position (Th 6-10). Jedoch konnte für die tiefe Position bisher der Beweis noch nicht erbracht werden, dass die intestinale Blutversorgung nicht beeinträchtigt wird, wie dies bereits für die hohe Position nachgewiesen ist [45, 51]. Gehäuftes Auftreten von peripheren, ischämischen Komplikationen sowie eine kürzere Gebrauchsfähigkeit bei Kathetern in tiefer Position sprechen ebenfalls für die Anlage in hoher Position [2].

Durch Blutentnahmen, die ohne das Vorhandensein eines zentralen Katheters auskommen wie die Fersenpunktion oder die periphere Venenpunktion, ließe sich zwar das Gesamtaspirationsvolumen reduzieren, da auf die Entnahme von Mischblut verzichtet werden kann. Der ausgelöste Schmerzreiz birgt allerdings das Risiko entsprechender Kreislaufreaktionen [52, 62].

Diese Ausführungen legen neben der Frage, ob der NAK den optimalen Weg für den Erhalt verlässlicher Blutproben bei Frühgeborenen darstellt, die Frage nahe, wie die Blutentnahmeprozedur aus einem NAK weiter verbessert werden kann, um Blutentnahmen bei Frühgeborenen so schonend wie möglich zu gestalten. In diesem Zusammenhang soll eine der beiden Studien, die seit Veröffentlichung unserer ersten Studie im Jahr 2000 erschienen sind und ebenfalls die NIRS als zu Grunde liegende Untersuchungsmethode verwenden, etwas näher erläutert werden. Bray et al. untersuchten Effekte von Volumenentnahmen und Reinjektion bei 16 Frühgeborenen [6]. Die Kinder waren reifer und hatten ein höheres Geburtsgewicht als die Kinder dieser Studie, allerdings wurden alle Messungen ebenfalls während der ersten, kritischen 24 Stunden nach der Geburt durchgeführt. Sämtliche Kinder waren beatmet, und 11 der 16 bekamen Katecholamine. Die Entnahmezeit für das Volumen von 3 ml betrug 30 Sekunden. Die Rückgabe der gleichen Blutmenge erfolgte 4 Minuten später über den gleichen Zeitraum. Auch hier kam es zu einem signifikanten Abfall des CBV und der zerebralen Oxygenierung.

Unsere Arbeitsgruppe untersuchte parallel zu der vorliegenden Studie die Frage, ob die Blutentnahmegeschwindigkeit als weiterer variabler Faktor einen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der zerebralen Oxygenierung und des zerebralen Blutvolumens nahm. Die eine der beiden Messreihen sah im Studienprotokoll die Gesamtaspirationszeit für Mischblut- und Analysenblutentnahme in 40 Sekunden, die andere in 80 Sekunden vor. Die Injektionsphase war bei beiden identisch. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied der langsameren zur schnelleren Blutentnahme. Beide Messreihen zeigten einen signifikanten Unterschied von O₂Hb, CBV und HbD zum Ausgangsniveau. Dieser konnte jedoch nicht für einen Vergleich der Effekte der

beiden Entnahmegeschwindigkeiten dargestellt werden, so dass eine entsprechende Handlungsempfehlung nicht gegeben werden konnte.

Einen weiteren Ansatz stellt die Variation des Tempos der Mischblutrückgabe dar. Positive Effekte lassen die beschriebenen Studien von Butt et al. [12] und Goddard et al. [26] vermuten.

Können nun auf Grund der vorliegenden Ergebnisse dieser Studie allgemeine Verfahrensleitlinien zur Handhabung von Blutentnahmen aus einem NAK bei sehr kleinen Frühgeborenen geäußert werden?

Der Nachweis, dass Blutentnahmen aus einem NAK die Reduktion des CBV und der zerebralen Oxygenierung induzieren, und der Effekt auf die zerebrale Oxygenierung durch ein geringeres Aspirationsvolumen abgeschwächt werden kann, muss im klinischen Alltag verstärkt gegenüber dem Blutentnahmevolumen sensibilisieren. Es muss beachtet werden, dass Blutentnahmen bei einem kranken Frühgeborenen kein einmaliges Ereignis darstellen. Gerade die kranken Frühgeborenen benötigen trotz ihrer Prädisposition für die Entwicklung einer Hirnblutung zahlreiche diagnostische Blutentnahmen. Ein Summationseffekt ist nicht zuletzt wegen der Unreife des Organismus denkbar.

Die Empfehlungen, die wir demnach für den klinischen Alltag geben können, um das Blutentnahmevolumen aber auch die Anzahl der Blutentnahmen aus einem NAK so gering wie möglich zu halten, fundieren auf der engagierten Auseinandersetzung mit Blutentnahmen bei Frühgeborenen und der entsprechenden Motivation der beteiligten Personengruppen. Zum einen ist die Indikation zur Blutentnahme und Wahl der benötigten Serumparameter im Routinebereich auch weiterhin streng zu überprüfen. Jede Blutentnahme muss dahingehend hinterfragt werden, ob die nichtinvasiv gemessenen Parameter wie die periphere Sauerstoffsättigung oder die über die tc-Sonde bestimmten Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücke nicht ausreichende Informationen liefern. Zum anderen müssen die Mindestvolumina zum Erhalt qualitativ hochwertiger Blutwerte mit den Mitarbeitern des zuständigen Labors abgeklärt und gegebenenfalls kritisch hinterfragt werden. Zwar an letzter Stelle genannt, aber besonders wichtig ist die genaue Instruktion über die Aspirationsvolumina

der die Blutentnahme durchführenden Kinderkrankenschwestern und -pfleger oder zuständigen Ärztinnen und Ärzte. Hilfreich ist in diesem Zusammenhang mit Sicherheit die schriftliche Fixierung des Ablaufes der Blutentnahmeprozedur im Sinne einer Verfahrensanweisung.

Zum Ende der Studie und nach Erhalt der Ergebnisse war es uns möglich, die Menge an Blut, die für die Routinebestimmungen notwendig waren, um mehr als 50% zu reduzieren. Wir folgten dabei dem aus dieser Studie resultierenden Grundsatz: „So wenig und so selten wie irgend möglich“.

5. Zusammenfassung

In einer Studie haben wir gezeigt, dass während der Stationsroutine durchgeführte Blutentnahmen aus Nabelarterienkathetern bei sehr kleinen Frühgeborenen zu einer Reduktion des zerebralen Blutvolumens und der zerebralen Oxygenierung führen. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob dieser Effekt durch ein geringeres Blutentnahmevolumen abgeschwächt werden kann.

48 Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 23 und 34 Wochen und einem Geburtsgewicht zwischen 480 g und 1490 g wurden untersucht. Bei jedem Kind wurden innerhalb der ersten 72 Lebensstunden zwei Routineblutentnahmen, eine großvolumige mit 1,7 ml und eine kleinvolumige mit 0,2 ml, mittels Nahinfrarotspektroskopie beobachtet. Sie ermöglicht es, Änderungen der Konzentrationen des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins direkt zu messen und Änderungen des zerebralen Blutvolumens und der zerebralen Oxygenierung zu errechnen.

Die Ergebnisse zeigen, dass es sowohl während der Entnahme des großen als auch während der Entnahme des kleinen Blutvolumens zu einer signifikanten Abnahme der oxygenierten Hämoglobinkonzentration, des zerebralen Blutvolumens und des zerebralen Oxygenierungsindex kommt.

Vergleicht man die Effekte beider Entnahmevolumina miteinander, zeigt sich ein signifikanter Unterschied. Bei der Entnahme von 0,2 ml Blut war die Reduktion des oxygenierten Hämoglobins und der zerebralen Oxygenierung geringer und kürzer anhaltend als bei der Entnahme von 1,7 ml Blut.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass selbst die Entnahme geringster Blutvolumina an die vorherige Entnahme von 1,6 ml Mischblut zur Reinigung des Kathetersystems und zum Erhalt verlässlicher Laborergebnisse gebunden ist. Die Reduzierung des Mischblutvolumens ist nicht möglich. Die Ergebnisse dieser Studie fordern demnach die Minimierung des Blutentnahmevolumens und der Blutentnahmehäufigkeit im Stationsalltag.

6. Literaturverzeichnis

1. **Barfield C.**, Yu V., Noma O., Kukita J., Cussen L., Oates A., Walker A. (1999):
Cerebral blood volume measured using near-infrared spectroscopy and radiolabels in the immature lamb brain.
Pediatr. Res. 46, 50-56.
2. **Barrington, K.J.** (2000):
Umbilical artery catheters in the newborn: effects of position of the catheter tip.
Cochrane Database Syst. Rev. 2000, CD000505.
3. **Barrington, K.J.** (2000):
Umbilical artery catheters in the newborn: effects of heparin.
Cochrane Database Syst. Rev. 2000, CD000507.
4. **Barrington, K.J.** (2000):
Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter design (end vs. side hole).
Cochrane Database Syst. Rev. 2000, CD000508.
5. **Barrington, K.J.** (2000):
Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter materials.
Cochrane database Syst. Rev. 2000, CD000949.
6. **Bray, M.**, Stucchi, I., Fumagalli, M., Pugni, L., Ramenghi, L., Agosti, M., Mosca, F. (2003):
Blood withdrawal and infusion via umbilical catheters: effect on cerebral perfusion and influence of ibuprofen
Biol. Neonate 84, 187-193.
7. **Brazy, J.** (1988):
Effects of crying on cerebral blood volume and cytochrome aa3.
J. Pediatr. 112, 457-461.
8. **Brazy, J.** (1991):
Near-infrared spectroscopy.
Clin. Perinatol. 18, 519-534.
9. **Brun, N.**, Moen, A., Borch, K., Saugstad, O., Greisen, G. (1997):
Near-infrared monitoring of cerebral tissue oxygen saturation and blood volume in newborn piglets.
Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.) 273, H682-H686.
10. **Bucher, H.U.**, Edwards, A.D., Lipp, A.E., Duc, G. (1993):
Comparison between near infrared spectroscopy and 133xenon clearance for estimation of cerebral blood flow in critical ill preterm infants.
Pediatr. Res. 33, 56-60.

-
11. **Bucher**, H.U., Moser, T., v. Siebenthal, K., Keel, M., Wolf, M., Duc, G. (1995):
Sucrose reduces pain reaction to heel lancing in preterm infants: a placebo-controlled, randomized and masked study.
Pediatr. Res. 38, 332-335.
 12. **Butt**, W., Gow, R., Whyte, H., Smallhorn, J., Koren, G. (1985):
Complications resulting from use of arterial catheters: retrograde flow and rapid elevation in blood pressure.
Pediatrics 76, 250-254.
 13. **Cooper**, C.E., Elwell, C.E., Meek, J.H., Matcher, S.J., Wyatt, J.S., Cope, M., Delpy, D.T. (1996):
The noninvasive measurement of absolute cerebral deoxyhemoglobin concentration and mean optical path length in the neonatal brain by second derivative near infrared spectroscopy.
Pediatr. Res. 39, 32-38 .
 14. **Cowan**, F., Thoresen, M. (1987):
The effects of intermittent positive pressure ventilation on cerebral arterial and venous blood flow velocities in the newborn infant.
Acta Pædiatr. Scand. 76, 239-247.
 15. **Davies**, M.W., Mehr, S., Morley, C.J., (2000):
The effect of draw-up volume on the accuracy of electrolyte measurements from neonatal arterial lines.
Paediatr. Child. Health. 36, 122-124.
 16. **Delpy**, D.T., Cope, M., van der Zee, P., Arridge, S., Wray, S., Wyatt, J.S. (1988):
Estimation of optical pathlength through tissue from direct time flight measurement.
Phys. Med. Biol. 33, 1433-1442.
 17. **Dörner**, K. (1992):
Klinische Chemie. 2. Aufl.
Stuttgart: Enke.
 18. **Duncan**, A., Meek, J.H., Clemence, M., Elwell, C.E., Fallon, P., Tyszczuk, L., Cope, M., Delpy, D.T. (1996):
Measurement of cranial optical pathlength as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy.
Lancet ii. 770-771.
 19. **Edwards**, A.D., McCormick, D.C., Roth, S.C., Elwell, C.E., Peebles, D.M., Cope, M., Wyatt, J.S., Delpy, D.T., Reynolds, E.O.R. (1992):
Cerebral hemodynamic effects of treatment with modified natural surfactant investigated by near infrared spectroscopy.
Pediatr. Res. 32, 532-536.

20. **Edwards, A. D.** (1995):
Near infrared spectroscopy.
Eur. J. Pediatr. 154, 19-21.
21. **Escobar, G.J., Littenberg, B., Petitti, D.B.** (1991):
Outcome among surviving very low birthweight infants: a meta-analysis.
Arch. Dis. Child. 66, 204-211.
22. **Finnström, O., Otterblad-Olausson, P., Sedin, G., Serenius, F., Svaningsson, N., Thiringer, K., Tunell, R., Wennergren, M., Wesström, G.** (1997):
The Swedish national prospective study on extremely low birth weight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care.
Acta Pædiatr. 86, 503-511.
23. **Finnström, O., Otterblad-Olausson, P., Sedin, G., Serenius, F., Svaningsson, N., Thiringer, K., Tunell, R., Wesström, G.** (1998):
Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birth weight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study.
Acta Pædiatr. 87, 1055-1060.
24. **Fitch, W., MacKenzie, E.T., Harper, A.M.** (1975):
Effect of sympathectomy on the autoregulation of cerebral blood flow.
In: Harper, M., Jennet, B., Miller, D. and Rowan, J., (Eds):
Blood flow and metabolism in the brain.
New York: Churchill-Livingston; s. bes. S. 2.12-2.16.
25. **Fletcher, M.A., Brown, D.R., Landers, S., Seguin, J.** (1994):
Umbilical arterial catheter use: report of an audit conducted by the Study Group for Complications of Perinatal Care.
Am. J. Perinatol. 11, 94-99.
26. **Goddard-Finegold, J., Armstrong, D., Zeller, R.** (1982):
Intraventricular hemorrhage following volume expansion after hypovolemic hypotension in the newborn beagle.
J. Pediatr. 100, 796-799.
27. **Goddard-Finegold, J., Louis, P., Rodriguez, D., David, Y., Contant, C., Rolfe, P.** (1998):
Correlation of near infrared spectroscopy cerebral blood flow estimations and microsphere quantitations in newborn piglets.
Biol. Neonate 74, 376-384.
28. **Hack, M., Fanaroff, A.A.** (1999):
Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990's.
Early Hum. Dev. 53, 193-218.

-
29. **Hussain, N.**, Galal, M., Ehrenkranz, R.A., Herson, V.C., Rowe, J.C. (1998):
Pre-discharge outcomes of 22-27 weeks gestational age infants born at tertiary care centers in Connecticut: implications for perinatal management. *Conn. Med.* 62, 131-137.
 30. **Jöbsis, F.** (1977):
Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198, 1264-1267.
 31. **Jöbsis, F.**, Keizer, J.H., LaManna, J.C., Rosenthal, M. (1977):
Reflectance spectrophotometry of cytochrome aa₃ in vivo. *J. Appl. Physiol.* 43, 858-872.
 32. **Lammertsma, A.A.**, Brooks, D.J., Beaney, R.P., et al. (1984):
In vivo measurement of regional cerebral haematocrit using positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 4, 317-322.
 33. **Lehninger, A.L.**, Nelson, D.L., Cox, M.M. (1994):
Prinzipien der Biochemie. 2. Aufl.
Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag; s. bes. S. 129.
 34. **Levene, M.I.**, Fawer, C.L., Lamont, R.F. (1982):
Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch. Dis. Child.* 57, 410-417.
 35. **Lorenz, J.M.** (2000):
Survival of the extremely preterm infant in North America in the 1990s. *Clin. Perinatol.* 27, 255-262.
 36. **Lott, J.W.**, Conner, G.K., Phillips, J.B. (1996):
Umbilical artery catheter blood sampling alters cerebral blood flow velocity in preterm infants. *J. Perinatol.* 16, 341-345.
 37. **Menke, J.**, Michel, E., Hillebrand, S., von Twickel, J., Jorch, G. (1997):
Cross-spectral analysis of cerebral autoregulation in high risk preterm infants during the perinatal period. *Pediatr. Res.* 42, 690-699.
 38. **Ment, L.R.**, Duncan, C.C., Ehrenkranz, R.A., Lange, R.C., Taylor, K.J., Kleinman, C.S., Scott, D.T., Sivo, J., Gettner, P. (1984):
Intraventricular haemorrhage in preterm neonate: timing and cerebral blood flow changes. *J. Pediatr.* 104, 419-425.
 39. **Miall-Allen, V.**, de Vries, L., Dubowitz, L., Whitelaw, A. (1989):
Blood pressure fluctuation and intraventricular hemorrhage in the preterm infant of less than 31 weeks' gestation. *Pediatrics* 83, 657-661.

40. **Omar, S., Greisen, G., Ibrahim, M., Youssef, A., Friis-Hansen, B. (1985):**
Blood pressure responses to care procedures in ventilated preterm infants.
Acta Pædiatr. 74, 920-924.
41. **Papile, L.A., Burstein, J., Burstein, R., Koffler, H. (1978):**
Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage:
a study of infants with birth weight less than 1,500 gm.
J. Pediatr., 92, 529-534.
42. **Perlmann, J., McMenamin, J., Volpe, J.J. (1983):**
Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome.
Relation to the development of intraventricular hemorrhage.
N. Engl. J. Med. 309, 204-209.
43. **Perlmann, J., Volpe, J.J. (1983):**
Suctioning in the preterm infant: effects on cerebral blood flow velocity,
intracranial pressure and arterial blood pressure.
Pediatrics 72, 29-34.
44. **Reynolds, E.O.R., Meek, J. (1994):**
Prevention of periventricular hemorrhage.
Pediatrics 93, 677-679.
45. **Roll, C., Hanssler, L. (1998):**
Effect of umbilical arterial catheters on intestinal blood supply.
Acta Paediatr. 87, 955-959.
46. **Roll, C., Knief, J., Horsch, S., Hanssler, L. (2000):**
Effect of surfactant administration on cerebral hemodynamics and
oxygenation in premature infants - A near infrared spectroscopy study.
Neuropediatrics 31, 16-23.
47. **Roll, C., Horsch, S., Hüsing, J., Hanssler, L. (2000):**
Kleine Frühgeborene tolerieren die axilläre Temperaturmessung nicht
besser als die rektale.
Z. Geburtsh. Neonatol. 204, 193-197.
48. **Roll, C., Hüning, B., Käunicke, M., Krug, J., Horsch, S. (2000):**
Umbilical artery catheter blood sampling decreases cerebral blood volume
and oxygenation in very low birthweight infants.
Acta Pædiatr. 8, 862-866.
49. **Roll, C., Horsch, S., Knief, J., Hüsing, J., Hanssler, L. (2001):**
Vergleich der Effekte von endotrachealem Absaugen und
Surfactantapplikation auf Hämodynamik und Oxygenierung
Frühgeborener– Eine Nahinfrarotspektroskopie-Studie.
Z. Geburtsh. Neonatol. 205, 104-109.
50. **Shah, A., Kurth, C., Gwiazdowski, S., Chance, B., Delivoria-
Papadopoulos, M. (1992):**
Fluctuations in cerebral oxygenation and blood volume during
endotracheal suctioning in premature infants.
J. Pediatr. 120, 769-774.

-
51. **Shah, J.B.**, Bracero, L.A., Gewitz, M.H., Fish, B.G., Dweck, H.S., (1998):
Umbilical artery catheters and blood flow velocities in the superior
mesenteric artery: effect of insertion, removal, aspiration, an bolus
infusion.
J. Clin. Ultrasound 26, 73-77.
52. **Shah, V.**, Ohlsson, A. (2004):
Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates.
Cochrane Database Syst. Rev. 2004, CD001452.
53. **Skov, L.**, Pryds, O., Greisen, G. (1991):
Estimating cerebral blood flow in newborn infants: comparison of near
infrared spectroscopy and ¹³³Xe clearance.
Pediatr. Res. 30, 570-573.
54. **Skov, L.**, Ryding, J., Pryds, O., Greisen, G. (1992):
Changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume during
endotracheal suctioning in ventilated neonates.
Acta Pædiatr. 81, 389-393.
55. **Skov, L.**, Hellström-Westas, L., Jacobsen, T., Greisen, G., Svenningsen,
N.W. (1992):
Acute changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume in
preterm infants during surfactant treatment.
Neuropediatrics 23, 126-130.
56. **Svenningsen, N.W.**, Bjorklund, L., Lindroth, M. (1997):
Changing trend in perinatal management and outcome of extremely low
birthweight (ELBW) infants.
Acta Pædiatr. Suppl. 422, 89-91.
57. **Taylor, G.A.** (1997):
Recent advances in neonatal cranial ultrasound and Doppler techniques.
Clin. Perinatol. 24, 677-691.
58. **The Victorian Infant Collaborative Study Group** (1997):
Improved outcome into the 1990s for infants weighing 500-999 g at birth.
Arch. Dis. Child. 77, F91-94.
59. **The Victorian Infant Collaborative Study Group** (1997):
Outcome at 2 years of children 23-27 weeks' gestation born in Victoria in
1991-1992.
J. Paediatr. Child. Health 33, 161-165.
60. **Tommiska, V.**, Heinonen, K., Ikonen, S., Kero, P., Pokela, M.L., Renlund,
M., Virtanen, M., Fellman, V. (2001):
A national short-term follow-up study of extremely low birth weight infants
born in Finland in 1996-1997.
Pediatrics 107, E2.

-
61. **Tsuji, M., duPlessis, A., Taylor, G., Crocker, R., Volpe, J.J. (1998):**
Near infrared spectroscopy detects cerebral ischemia during hypotension in piglets.
Pediatr. Res. 44, 591-595.
62. **Upadhyay, A., Aggarwal, R., Narayan, S., Joshi, M., Paul, V.K., Deorari, A.K. (2004):**
Analgesic effect of expressed breast milk in procedural pain in term neonates: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial.
Acta Paediatr. 93, 518-522.
63. **Van de Bor, M., Van Bel, F., Lineman, R., Ruys, J.H. (1986):**
Perinatal factors and periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants.
Am. J. Dis. Child. 140, 1125-1130.
64. **Van de Bor, M., Verloove-Vanhorick, S.P., Brand, R., Keirse, M.J., Ruys, J.H. (1987):**
Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants.
J. Perinat. Dis. 15, 333-339.
65. **Villringer, K., Minoshima, S., Hock, Ch., Obrig, H., Ziegler, S., Dirnagl, U., Schwaiger, M., Villringer, A. (1997):**
Assessment of local brain activation. A simultaneous PET and near-infrared spectroscopy study.
Adv. Exp. Med. Biol. 413, 149-153.
66. **Volpe, J.J. (1989):**
Intraventricular hemorrhage in the premature infant – current concepts. Part I.
Ann. Neurol. 25, 3-11.
67. **Volpe, J.J. (1989):**
Intraventricular hemorrhage in the premature infant – current concepts. Part II.
Ann. Neurol. 25, 109-116.
68. **Volpe, J.J. (1997):**
Brain injury in the premature infant - from pathogenesis to prevention.
Brain Dev. 19, 519-534.
69. **Volpe, J.J. (2000):**
Neurology of the Newborn. 4.Ed.
Philadelphia: Saunders.
70. **Wood, N.S., Marlow, N., Costeloe, K., Gibson, A.T., Wilkinson, A.R. (2000):**
Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group.
N. Engl. J. Med. 343, 378-384.

71. **Wray, S., Cope, M., Delpy, D.T., Wyatt, J.S., Reynolds, E.O.R. (1988):**
Characterisation of near infrared absorption spectra of cytochrome aa₃ and haemoglobin for non-invasive monitoring of cerebral oxygenation.
Biochim. Biophys. Acta 933, 184-192.
72. **Wyatt, J.S., Cope, M., Delpy, D.T., Richardson, C.E., Edwards, A.D., Wray, S., Reynolds, E.O.R. (1990):**
Quantitation of cerebral blood volume in human infants by near infrared spectroscopy.
J. Appl. Physiol. 68, 1086-1091.
73. **Wyatt, J.S., Cope, M., Delpy, D.T., Van der Zee, P., Arridge, S., Edwards, A.D., Reynolds, E.O.R. (1990):**
Measurement of optical pathlength for cerebral near-infrared spectroscopy in newborn infants.
Dev. Neurosci. 12, 140-144.

7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Patientenstammdaten und Informationen zur Messung.....	35
Tabelle 2: Übersicht über die zur weiteren Analyse gemittelten Zeitabschnitte.....	46
Tabelle 3: Verlauf des O ₂ Hb bei der großen Blutentnahme.....	53
Tabelle 4: Verlauf des O ₂ Hb bei der kleinen Blutentnahme.....	54
Tabelle 5: Verlauf des HHb bei der großen Blutentnahme.....	55
Tabelle 6: Verlauf des HHb bei der kleinen Blutentnahme.....	56
Tabelle 7: Verlauf des tHb bei der großen Blutentnahme.....	57
Tabelle 8: Verlauf des tHb bei der kleinen Blutentnahme.....	58
Tabelle 9: Verlauf des CBV bei der großen Blutentnahme.....	59
Tabelle 10: Verlauf des CBV bei der kleinen Blutentnahme.....	60
Tabelle 11: Verlauf der HbD bei der großen Blutentnahme.....	62
Tabelle 12: Verlauf der HbD bei der kleinen Blutentnahme.....	63
Tabelle 13: Übersicht über die gemittelten Zeitabschnitte des Blutdruckes.....	65
Tabelle 14: Verlauf des RR _{mittel} bei der großen Blutentnahme.....	65
Tabelle 15: Verlauf des RR _{mittel} der kleinen Blutentnahme.....	65
Tabelle 16: Verlauf der HF bei der großen Blutentnahme.....	66
Tabelle 17: Verlauf der HF bei der kleinen Blutentnahme.....	67
Tabelle 18: Verlauf der SAT bei der großen Blutentnahme.....	68
Tabelle 19: Verlauf der SAT bei der kleinen Blutentnahme.....	68
Tabelle 20: Verlauf des PO ₂ bei der großen Blutentnahme.....	69
Tabelle 21: Verlauf des PO ₂ bei der kleinen Blutentnahme.....	69
Tabelle 22: Verlauf des PCO ₂ bei der großen Blutentnahme.....	70
Tabelle 23: Verlauf des PCO ₂ bei der kleinen Blutentnahme.....	70
Abbildung 1: Lambert-Beer-Gesetz.....	20
Abbildung 2: Absorptionsspektren von Hämoglobin modifiziert nach Wray.....	22
Abbildung 3: Anzeigeneinheit mit Display und Tastatur.....	26
Abbildung 4: Messungseinheit mit Vorder- und Rückseite.....	27
Abbildung 5: Sondenhalter mit Sonden.....	27
Abbildung 6: Schematische Darstellung des schalenförmigen Lichtweges.....	28
Abbildung 7: Messaufbau und schematische Darstellung des Datenflusses.....	32
Abbildung 8: Position des NIRS - Sensors am Kopf des Kindes.....	39
Abbildung 9: Schema zur Blutentnahmeprozedur.....	41
Abbildung 10: Detaillierte Darstellung der NIRS-Parameter einer Messung.....	49
Abbildung 11: Darstellung der NIRS-Parameter und Monitordaten einer Messung.....	50

Abbildung 12: O ₂ Hb bei der großen Blutentnahme.....	53
Abbildung 13: O ₂ Hb bei der kleinen Blutentnahme.....	54
Abbildung 14: O ₂ Hb der großen und kleinen Blutentnahme im Vergleich.....	55
Abbildung 15: HHb der großen und kleinen Blutentnahme im Vergleich.....	56
Abbildung 16: tHb bei der großen Blutentnahme.....	57
Abbildung 17: tHb bei der kleinen Blutentnahme.....	58
Abbildung 18: tHb der großen und kleinen Blutentnahme im Vergleich.....	59
Abbildung 19: CBV bei der großen Blutentnahme.....	60
Abbildung 20: CBV bei der kleinen Blutentnahme.....	61
Abbildung 21: CBV der großen und kleinen Blutentnahme im Vergleich.....	61
Abbildung 22: HbD bei der großen Blutentnahme.....	62
Abbildung 23: HbD bei der kleinen Blutentnahme.....	63
Abbildung 24: HbD der großen und kleinen Blutentnahme im Vergleich.....	64
Abbildung 25: HF bei der großen Blutentnahme.....	66
Abbildung 26: HF bei der kleinen Blutentnahme.....	67

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt in erster Linie Frau Priv.-Doz. Dr. med. C. Roll, die mit ihrem Sachverstand diese Arbeit erst ermöglicht und mit großer Geduld begleitet hat. Ihre verantwortungsbewußte Betreuung und Förderung des Teamgeistes ist mir ein großes Vorbild.

Danken möchte ich auch meinem Freund und Kommilitonen Dr. med. M. Käunicke sowie Dr. med. B. Hüning, mit denen ich mir die Datenerhebung zu dieser Arbeit geteilt habe, und Frau Dr. med. S. Horsch für ihre freundliche und engagierte Einführung in das NIRS-System. Die Zusammenarbeit mit ihnen hat großen Spaß gemacht.

Herrn Dipl.-Stat. Dr. rer. medic. J. Hüsing am Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Universität Duisburg-Essen danke ich für die Unterstützung bei der Fallzahlberechnung zu dieser Studie.

Für die problemlose und vertrauensvolle Integration in die Stationsroutine bezüglich der Blutentnahmen bedanke ich mich besonders bei den Kinderkrankenschwestern der neonatologischen Intensivstation. Die Datenerhebung war für sie mit einer deutlichen Mehrarbeit verbunden.

Dass ich bei der Erstellung dieser Studie meine Frau Susanne kennengelernt habe, erfüllt mich ebenfalls mit großer Dankbarkeit. Meinen Eltern möchte ich für die fortwährende Unterstützung während meines Studiums danken.

Den Eltern der untersuchten Kindern danke ich für das uns entgegengebrachte Vertrauen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Jens Krug
 Wohnort: Essen
 Geburtsdatum und -ort: 10. Oktober 1974 in Essen
 Konfession: evangelisch
 Familienstand: verheiratet, 1 Kind

Schul Ausbildung

08.1981 - 06.1985 Grundschole an der Raadter-Straße, Essen
 08.1985 - 06.1994 Gymnasium Luisenschule, Essen
 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

07.1994 - 09.1995 Pflegebereich, Alfried-Krupp-Krankenhaus, Essen

Hochschulausbildung

10.1995 - 05.2002 Studium der Humanmedizin, Universität GH Essen
 09.1997 Ärztliche Vorprüfung
 08.1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 03.2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 04.2001 - 08.2001 Erstes Tertial des Praktischen Jahres
 Innere Medizin, Alfried-Krupp-Krankenhaus, Essen
 08.2001 - 12.2001 Zweites Tertial des Praktischen Jahres
 Chirurgie, Alfried-Krupp-Krankenhaus, Essen
 12.2001 - 03.2002 Drittes Tertial des Praktischen Jahres
 Radiologie, Alfried-Krupp-Krankenhaus, Essen
 05.2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Ärztliche Tätigkeit

seit 07.2002 Assistenzarzt in der Klinik für Allgemeine Chirurgie,
 Unfallchirurgie und Gefäßchirurgie,
 Prof. Dr. med. Michael Betzler,
 Alfried-Krupp-Krankenhaus, Essen